

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
る事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
in this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 2 月 1 0 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 0 3 2 1 2 3

パリ条約による外国への出願
を有する優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号
country code and number
of the priority application,
which is used for filing abroad
under the Paris Convention, is

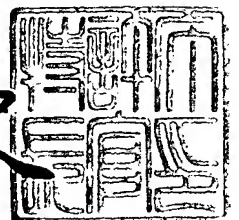
J P 2 0 0 3 - 0 3 2 1 2 3

出 願 人
Applicant(s): 萬 有 製 薬 株 式 有 限 公 司

2 0 0 9 年 3 月 2 5 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

鈴木 隆 史



【書類名】 特許願

【整理番号】 0301

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 守谷 実

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 坂本 俊浩

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 石川 誠

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 金谷 章生

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 深見 竹広

【特許出願人】

【識別番号】 000005072

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 3 号

【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社

【代表者】 長坂 健二郎

【電話番号】 03(3270)3222

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013077

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

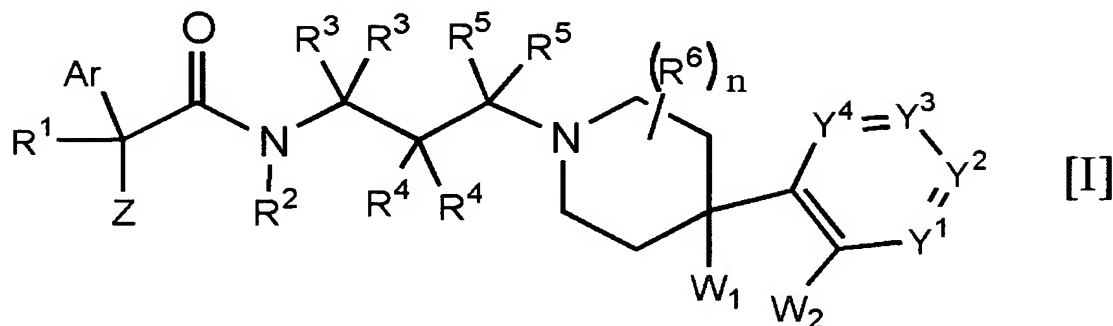
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピペリジン誘導体を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 [I]

【化 1】



[式中、 R^1 は、水素原子、水酸基、若しくはハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表すか、又は R^1 と Z とが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環を形成し、そして該脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環は、グループ α からなる群から選択される置換基を有していてもよい。

R^2 、 R^3 及び R^5 は、各々独立して、水素原子又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

R^6 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

n は、1～8の整数を表す。

W^1 及び W^2 は、水素原子を表すか、又は W^1 と W^2 とが一緒になって $-O-C H_2-$ 、 $-C H_2-C H_2-$ 若しくは $-C H_2-O-$ を形成する。

Z は、低級アルキル基若しくは $C Y$ を表すか、又は R^1 と Z とが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環を形成し、そして該脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環は、グループ α からな

る群から選択される置換基を有していてもよい。

C Yは、グループ α からなる群から選択される1若しくは2以上の置換基を有していてもよい環式基であって、

- 1) 3～10員の脂肪族炭素環基、
- 2) 3～10員の脂肪族複素環基、
- 3) 5若しくは6員の芳香族炭素環基、及び
- 4) 5若しくは6員の芳香族複素環基、からなる群から選択される基を表す。

Y¹、Y²、Y³及びY⁴は、各々独立して、グループ α からなる群から選択される置換基を有していてもよいメチレン基又は窒素原子を表す。但し、Y¹からY⁴のすべてが同時に窒素原子となることはない。

A rは、グループ β からなる群から選択される1種若しくは2種以上の置換基を有していてもよい、1又は2環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基を表す。] で表されるピペリジン誘導体又はその薬学上許容される塩を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

[グループ α]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、オキシ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、(低級アルキルオキシカルボニル) アミノ基、(低級アルキルオキシカルボニル) 低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、(低級アルキルカルボニル) アミノ基、(低級アルキルカルボニル) 低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、(モノ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ス

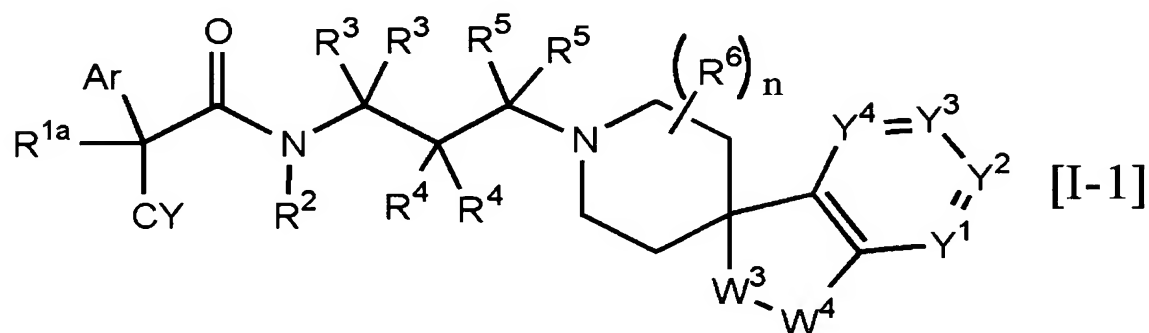
ルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル)アミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル)低級アルキルアミノ基及び(ジ低級アルキルスルファモイル)低級アルキルアミノ基。

[グループ β]

ニトロ基、アリールオキシ基、低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基。

【請求項 2】 拮抗剤が、一般式 [I-1]

【化 2】



[式中、R^{1a}は、水素原子、水酸基又はハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル基を表す。

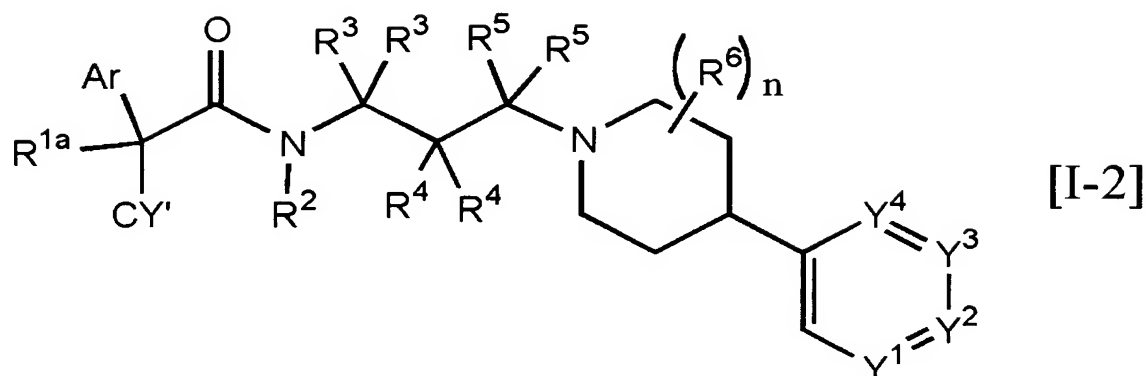
W³は、-O-又は-CH₂-を表す。

W⁴は、-CH₂-又は-O-を表す。但し、W³とW⁴とが同時に-O-となることはない。

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、CY、Ar 及び n は、請求項 1 に記載のものと同義である。] で表されるものである、請求項 1 に記載の拮抗剤。

【請求項 3】 拮抗剤が、一般式 [I-2]

【化3】



〔式中、CY' は、ピロリル基、イミダゾリル基、低級アルキルイミダゾリル基、4-ニトロイミダゾリル基、トリアゾリル基、低級アルキルトリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリドニル基、2-オキソ-1-ピペリジニル基、2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルスルホニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基及び4-低級アルキルカルボニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基からなる群から選択される置換基を表す。R^{1a}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Ar 及び n は、請求項 2 に記載のものと同義である。〕で表されるものである、請求項 1 に記載の拮抗剤。

【請求項 4】 R¹が、水素原子、メチル基又は水酸基である請求項 1 に記載の拮抗剤。

【請求項 5】 R²が、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基又はイソプロピル基である請求項 1 に記載の拮抗剤。

【請求項 6】 R³が、いずれも水素原子である請求項 1 に記載の拮抗剤。

【請求項 7】 R⁴が、水素原子、フッ素原子及び水酸基からなる群から選択されるものである請求項 1 に記載の拮抗剤。

【請求項 8】 R⁵が、水素原子又はメチル基である請求項 1 に記載の拮抗剤。

【請求項 9】 R⁶が、水素原子、フッ素原子及びメチル基からなる群から選択されるものである請求項 1 に記載の拮抗剤。

【請求項 10】 Y¹、Y²、Y³及びY⁴が、-CH-、-CF-、-C(N

HCOCH₃)-、-C(NHCOC₂H₅)-又は-N-からなる群から選択されるものである請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項11】 CYで表される環式基における環が、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、ピロリジン環、モルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、ベンゼン環、ジヒドロピリジン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、オキサゾール環、オキサジアゾール環、オキサゾリジン環及びチアゾール環からなる群から選択されるものである請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項12】 CYが、フェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、ピリジン-3-イル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、2-フルオロピリジン-4-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、2-メチルイミダゾリル基、4-メチルイミダゾリル基、1,2,3-トリアゾール-1-イル基、4-メチル-1,2,3-トリアゾール-1-イル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基、1,2,3,4-テトラゾール-1-イル基、1,2,3,4-テトラゾール-2-イル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ジヒドロピリジニル基、2-ピペリドン-1-イル基、2-ピリドン-1-イル基、2-ピロリドン-1-イル基、オキサゾリジン-2-オン-1-イル基、4-メタンスルホニル-ピペラジン-2-オン-1-イル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基からなる群から選択される置換基である請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項13】 Arで表される1又は2環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基における芳香族環が、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン基及びピリミジン環からなる群から選択されるものである請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項14】 Arが、フェニル基、4-フルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-

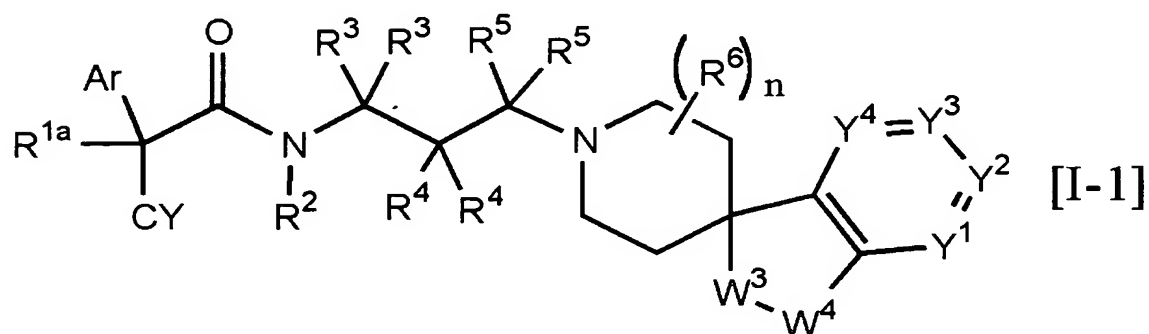
トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、ピラジニル基及びピリミジニル基からなる群から選択される置換基である請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項15】 請求項1～14に記載の剤を有効成分とする肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風及び脂肪肝に代表される代謝系疾患；狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常に代表される循環器系疾患；過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症及びアルコール依存症に代表される中枢及び末梢神経系疾患；不妊症、早産及び性機能障害に代表される生殖系疾患；消化管疾患；呼吸器疾患；癌又は皮膚色素沈着の予防剤又は治療剤。

【請求項16】 肥満症の予防剤又は治療剤である請求項15に記載の予防剤又は治療剤。

【請求項17】 一般式 [I-1]

【化4】



[式中、R^{1a}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、W³、W⁴、CY、Ar及びnは、請求項2に記載のものと同義である。] で表されるピペリジン誘導体又はその薬学上許容される塩。

【請求項18】 R^{1a}が、水素原子、メチル基又は水酸基である請求項17に記載の化合物。

【請求項19】 R²が、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基

又はイソプロピル基である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 20】 R^3 が、いずれも水素原子である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 21】 R^4 が、水素原子、フッ素原子及び水酸基からなる群から選択されるものである請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 22】 R^5 が、水素原子又はメチル基である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 23】 R^6 が、いずれも水素原子である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 24】 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 が、 $-CH-$ 、 $-CF-$ 、 $-C(NHCOCH_3)-$ 、 $-C(NHCOC_2H_5)-$ 及び $-N-$ からなる群から選択されるものである請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 25】 CY で表される環式基における環が、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、ピロリジン環、モルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、ベンゼン環、ジヒドロピリジン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、オキサゾール環、オキサジアゾール環、テトラゾール環、オキサゾリジン環及びチアゾール環からなる群から選択されるものである請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 26】 CY が、フェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、ピリジン-3-イル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、2-フルオロピリジン-4-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、2-メチルイミダゾリル基、4-メチルイミダゾリル基、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、4-メチル-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル基、1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル基、1, 2, 3, 4-テトラゾール-2-イル基、チアゾリル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジニル基、2-ピペリドン-1-イル

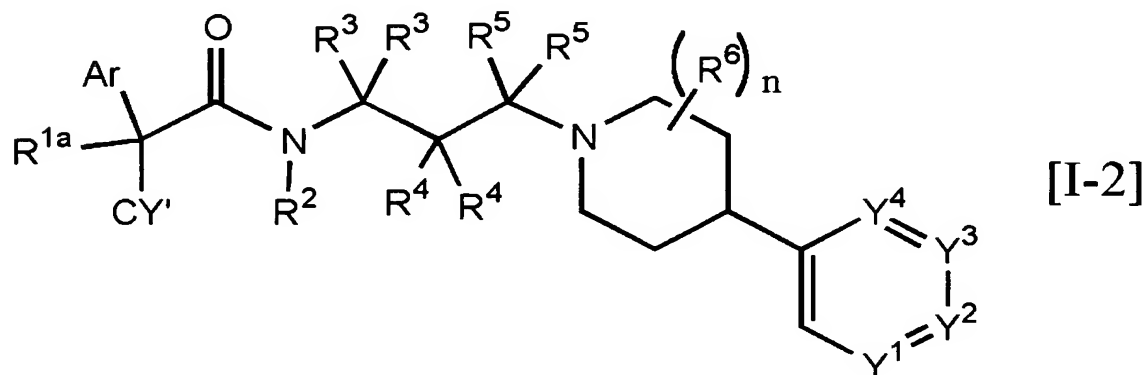
基、2-ピリドン-1-イル基、2-ピロリドン-1-イル基、オキサゾリジン-2-オン-1-イル基、4-メタンスルホニル-ピペラジン-2-オン-1-イル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基からなる群から選択される置換基である請求項17に記載の化合物。

【請求項27】 Arで表される1又は2環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基における芳香族環が、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環及びピリミジン環からなる群から選択されるものである請求項17に記載の化合物。

【請求項28】 Arが、フェニル基、4-フルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基及び6-メトキシピリジン-3-イル基からなる群から選択される置換基である請求項17に記載の化合物。

【請求項29】 一般式 [I-2]

【化5】

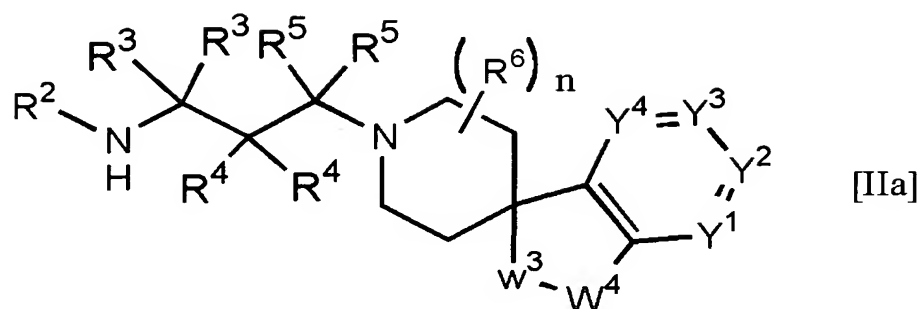


[式中、R^{1a}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、CY'、Ar及びnは、請求項3に記載のものと同義である。] で表されるピペリジン誘導体又はその薬学上許容される塩。

【請求項30】 請求項17に記載の化合物又は請求項29に記載の化合物、及び医薬上許容される担体を含有する医薬組成物。

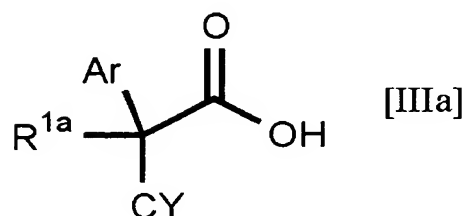
【請求項31】 一般式 [I-1] で表される化合物の製造方法であって、一般式 [I Ia]

【化6】



[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 W^3 、 W^4 及び n は、請求項2に記載のものと同義である。]で表される化合物と一般式 [IIIa]

【化7】



[式中、 Ar 、 R^{1a} 及び CY は、請求項2に記載のものと同義である。]で表される化合物をアミド化する工程、を包含する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬の分野において有用なピペリジン誘導体に関する。この化合物は、メラニン凝集ホルモン受容体拮抗物質として作用し、各種の循環器系疾患、神経系疾患、代謝系疾患、生殖系疾患、呼吸器疾患、消化管疾患等の予防剤又は治療剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】

メラニン凝集ホルモン (Melanin Concentrating Hormone; 以下「MCH」と称す) は、1983年、川内らにより鮭の下垂体より初めて単離された環状のペプチドホルモン／神経ペプチドである。[ネイチャー (Nature)、305巻、321頁 (1983年)]。魚類では、メラ

ニン細胞刺激ホルモンと機能的に拮抗して、黒色素胞内のメラニン顆粒の凝集を引き起こし、体色の変化に関与することが知られている。[インターナショナル・レビュー・オブ・サイトロジー (International Review of Cytology)、126巻、1頁(1991年)；トレンドズ・イン・エンドクリノロジー・アンド・メタボリズム (Trends in Endocrinology and Metabolism)、5巻、120頁(1994年)]。又、哺乳動物においては、MCHを含有するニューロンの細胞体は視床下部外側野および不確帯に局在するが、その神経線維は脳内の非常に広い範囲に投射しており[ザ・ジャーナル・オブ・コンパラティブ・ニューロロジー (The Journal of Comparative Neurology)、319巻、218頁(1992年)]、MCHは生体において種々の中枢機能を司っているものと考えられる。

【0003】

視床下部外側野は、古くより摂食中枢として知られており、さらに近年、MCHのエネルギー恒常性制御への関与を示唆する分子生物学的・薬理的知見が多く蓄積してきている。すなわち、遺伝的肥満モデル動物であるob／obマウス、db／dbマウス、AY／aマウス、Zucker fattyラットや絶食したマウスの脳内において、MCH前駆体のmRNAの発現が亢進することが報告されている[ネイチャー (Nature)、380巻、243頁(1996年)；ダイアベテス (Diabetes)、47巻、294頁(1998年)；バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、268巻、88頁(2000年)；モレキュラー・ブレイン・リサーチ (Molecular Brain Research)、92巻、43頁(2001年)]。

【0004】

MCHをラットの脳室内に急性投与すると、摂食の亢進が観察され[ネイチャー (Nature)、380巻、243頁(1996年)]、慢性投与すると、過食を伴って肥満を呈する[プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカ

デミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、99巻、3240頁(2002年)]。さらに、MCH前駆体遺伝子を欠失したマウスでは、野生型マウスに比べて摂食量の低下や体重当たりの酸素消費量の上昇が見られ、体脂肪の減少による低体重が観察されている[ネイチャー (Nature)、396巻、670頁(1998年)]。

【0005】

反対にMCH前駆体を過剰に発現するトランスジェニックマウスは、過食を伴う肥満とインスリン抵抗性を呈する[ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インヴェスティゲーション (The Journal of Clinical Investigation)、107巻、379頁(2001年)]。その結果、MCHは、肥満形成における重要な因子であると共に、肥満をもリスク・ファクターとする代謝異常疾患や呼吸器疾患への関与が示唆される。その他、MCHには、不安惹起作用、癲癇、記憶・学習、利尿作用、ナトリウム・カリウムの排泄作用、オキシトシン分泌作用や、生殖・性機能への関与などが知られている[ペプタイズ (Peptides)、17巻、171頁(1996年)；ペプタイズ (Peptides)、18巻、1095頁(1997年)；ペプタイズ (Peptides)、15巻、757頁(1994年)；ジャーナル・オブ・ニューロエンドクリノロジー (Journal of Neuroendocrinology)、8巻、57頁(1996年)；クリティカル・レビューズ・イン・ニューロバイオロジー (Critical Reviews in Neurobiology)、8巻、221頁(1994年)]。

【0006】

MCHは、主として中枢神経系に存在するMCH受容体を介して多様な薬理作用を惹起する。MCHの受容体としては、1型受容体(MCH-1R又はSLC-1)および2型受容体(MCH-2R又はSLT)の少なくとも2種類の受容体が知られている[ネイチャー (Nature)、400巻、261頁(1999年)；ネイチャー (Nature)、400巻、265頁(1999年)；バ

イオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、261巻、622頁(1999年)；ネイチャー・セル・バイオロジー (Nature Cell Biology)、1巻、267頁(1999年)；フェブス・レターズ (FEBS Letters)、457巻、522頁(1999年)；バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、283巻、1013頁(2001年)；ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、276巻、20125頁(2001年)；プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、98巻、7564頁(2001年)；プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、98巻、7576頁(2001年)；ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、276巻、34664頁(2001年)；モレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology)、60巻、632頁(2001年)】。

【0007】

なかでも齧歯類に観察される薬理作用は、主としてMCH-1Rを介して惹起される[ゲノミクス (Genomics)、79巻、785頁(2002年)]。MCH-1Rの遺伝子欠損マウスにMCHを慢性投与しても過食及び肥満が観察されないことから、MCHによるエネルギー代謝制御はMCH-1Rを介して

惹起されることが知られている。さらに、MCH-1Rの欠損は、マウスの活動量を亢進することが知られており[プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイティッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、99巻、3240頁(2002年)]、行動異常を伴う中枢性疾患、例えば注意欠陥・多動性障害、統合失調症うつ病等のへの関与も強く示唆される[モレキュラー・メディシン・トゥデイ (Molecular Medicine Today)、6巻、43頁(2000年)；トレンドズ・イン・ニューロサイエンス (Trends in Neuroscience)、24巻、527頁(2001年)]。

【0008】

又、尋常性白斑患者の血清中にMCH-1Rに対する自己抗体が存在することが報告されている[ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インヴェスティゲーション (The Journal of Clinical Investigation)、109巻、923頁(2002年)]。更に、ある種の癌細胞におけるMCH-1Rの発現が報告されており、又、MCH及びMCH-1Rの生体内の発現部位からも、癌、睡眠・覚醒、薬物依存症、消化管疾患への関与も示唆されている[バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、289巻、44頁(2001年)；ニューロエンドクリノロジー (Neuroendocrinology)、61巻、348頁(1995年)、エンドクリノロジー (Endocrinology)、137巻、561頁(1996年)、ザ・ジャーナル・オブ・コンパラティブ・ニューロロジー (The Journal of Comparative Neurology) 435巻、26頁、(2001年)]。

【0009】

MCHの機能は、MCHがMCH受容体に結合することにより発現される。したがって、MCHの受容体結合を阻害すれば、MCHの作用発現を阻止すること

ができる。その結果、MCHの受容体結合に拮抗する物質は、MCHが関与する各種疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中樞及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として有用である。

【0 0 1 0】

本発明に類似の構造を有する化合物としては例えば、スピロ環を有さない化合物として、1) J. Med. Chem. , 39 (7) 1514-20 (1996年) に記載の化合物、2) 特表平 1 1 - 5 0 7 3 4 4 号に記載の化合物、等がある。又、スピロ環を有する化合物としては、国際公報 WO 0 2 / 0 8 8 0 8 9 号パンフレットに記載の化合物がある。しかしながらこれらは、MCH-1Rアンタゴニスト作用を有するものではない。

【0 0 1 1】

一方、従来公知のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤としては、例えば国際公報 WO 0 1 / 2 1 5 7 7 号パンフレット、国際公報 WO 0 1 / 8 2 9 2 5 号パンフレット、国際公報 WO 0 2 / 0 6 2 4 5 号パンフレット、国際公報 WO 0 2 / 0 2 7 4 4 号パンフレット、特開 2 0 0 2 - 3 3 7 0 号等に記載がある。なかでも WO 0 2 / 0 2 7 4 4 号又は WO 0 2 / 0 6 2 4 5 号には、スピロ環を有する化合物が開示されているが、本発明の一般式 [I] におけるアミド性カルボニル基 (CO) に隣接する炭素部分が全く異なるものである。

【0 0 1 2】

【特許文献 1】

特表 1 1 - 5 0 7 3 4 4 号公報 (請求項 1 及び明細書 3 9 頁)

【特許文献 2】

WO 0 2 / 0 8 8 0 8 9 号パンフレット

【特許文献3】

WO 02/02774 号パンフレット (250 頁)

【特許文献4】

WO 02/06245 号パンフレット (222 頁)

【非特許文献1】

J. Med. Chem., 39 巻、7 号、1514-20 頁、1996 年

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、MCH が MCH-1R に結合することを拮抗する作用を有するピペリジン誘導体を提供するとともに、これを用いた肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤を提供することを目的とする。

【0014】

【課題を解決するための手段】

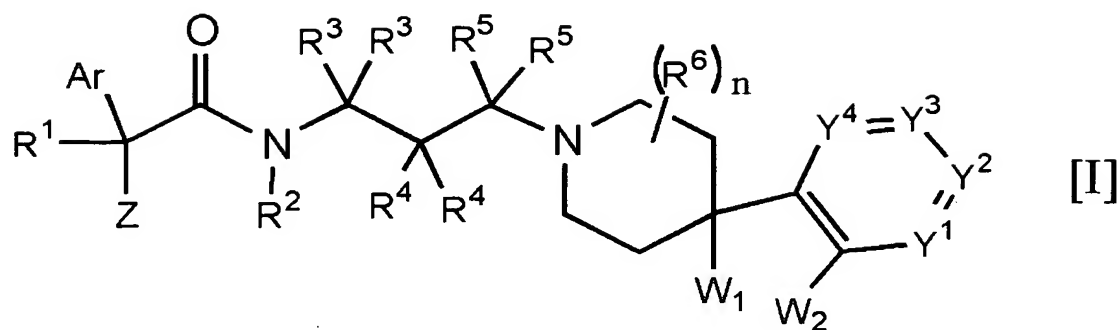
本発明者らは、MCH-1R への MCH の結合を阻害する化合物を開発すべく鋭意検討を行い、特定のスピロ環を有するピペリジン誘導体が新規物質であり、MCH-1R 拮抗剤として有効であることを見いだした。更に検討をすすめ、スピロ環部分が開環した構造を有するピペリジン誘導体も同様に MCH-1R 拮抗作用を有することを見いだし、かかる知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0015】

即ち、本発明は、

(1) 一般式 [I]

【化 8】



[式中、 R^1 は、水素原子、水酸基、若しくはハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表すか、又は R^1 と Z とが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環を形成し、そして該脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環は、グループ α からなる群から選択される置換基を有していてもよい。

R^2 、 R^3 及び R^5 は、各々独立して、水素原子又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

R^6 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

n は、1～8の整数を表す。

W^1 及び W^2 は、各々水素原子を表すか、又は W^1 と W^2 とが一緒になって $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 若しくは $-CH_2-O-$ を形成する。

Z は、低級アルキル基若しくは CY を表すか、又は R^1 と Z とが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環を形成し、そして該脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環は、グループ α からなる群から選択される置換基を有していてもよい。

CY は、グループ α からなる群から選択される1若しくは2以上の置換基を有していてもよい環式基であって、

- 1) 3～10員の脂肪族炭素環基、
- 2) 3～10員の脂肪族複素環基、

3) 5 若しくは 6 員の芳香族炭素環基、及び

4) 5 若しくは 6 員の芳香族複素環基、からなる群から選択される基を表す。

Y¹、Y²、Y³及びY⁴は、各々独立して、グループ α からなる群から選択される置換基を有していてもよいメチレン基又は窒素原子を表す。但し、Y¹からY⁴のすべてが同時に窒素原子となることはない。

A_rは、グループ β からなる群から選択される 1 種若しくは 2 種以上の置換基を有していてもよい、1 又は 2 環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基を表す。] で表されるピペリジン誘導体又はその薬学上許容される塩を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤、

[グループ α]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、オキシ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、(低級アルキルオキシカルボニル) アミノ基、(低級アルキルオキシカルボニル) 低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、(低級アルキルカルボニル) アミノ基、(低級アルキルカルボニル) 低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、(モノ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基及び(ジ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基。

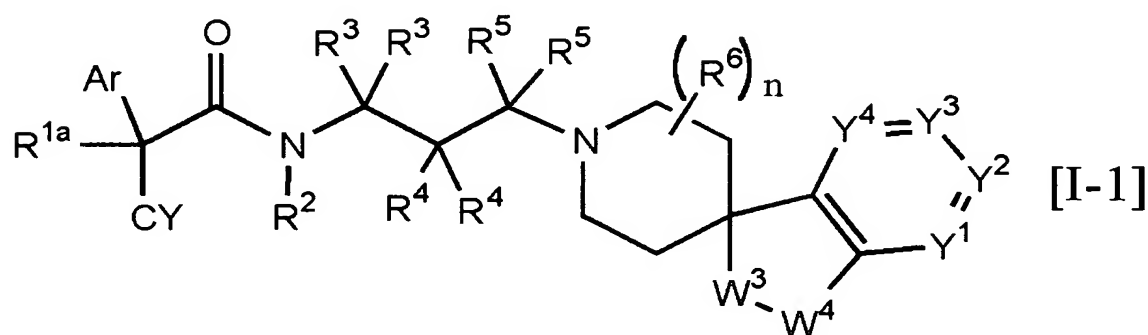
[グループ β]

ニトロ基、アリールオキシ基、低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基。

【0016】

(2) 一般式 [I-1]

【化9】



[式中、 R^{1a} は、水素原子、水酸基又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

W^3 は、 $-O-$ 又は $-CH_2-$ を表す。

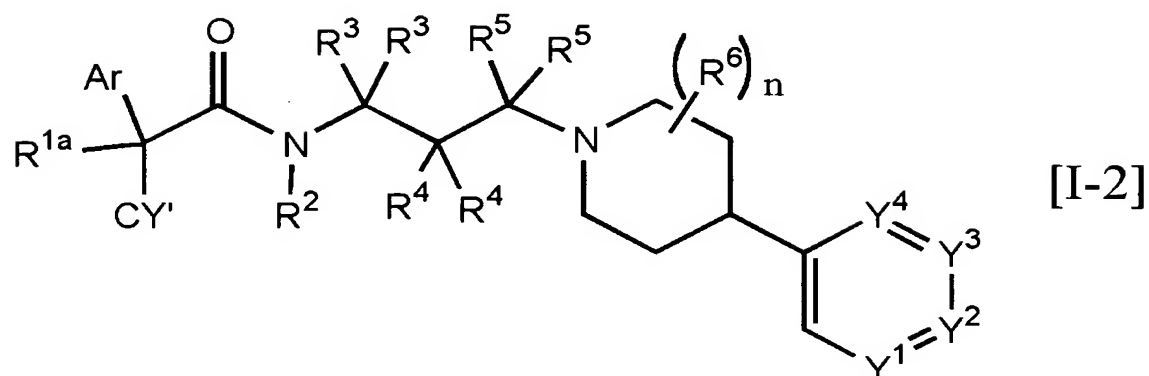
W^4 は、 $-CH_2-$ 又は $-O-$ を表す。但し、 W^3 と W^4 とが同時に $-O-$ となることはない。

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 CY 、 Ar 及び n は、前記に同じである。]で表される(1)に記載の拮抗剤、

【0017】

(3) 一般式 [I-2]

【化10】



[式中、CY' は、ピロリル基、イミダゾリル基、低級アルキルイミダゾリル基、4-ニトロイミダゾリル基、トリアゾリル基、低級アルキルトリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリドニル基、2-オキソ-1-ピペリジニル基、2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルスルホニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基及び4-低級アルキルカルボニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基からなる群から選択される置換基を表す。R^{1a}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Ar 及び n は、前記に同じである。] で表される (1) に記載の拮抗剤、に関するものである。

【0018】

更に、本発明は、一般式 [1]、一般式 [I-1] 及び一般式 [I-2] で表される各化合物の製造方法、及び一般式 [I-1] で表される化合物又は一般式 [I-2] で表される化合物を提供する。

【0019】

更に、本発明は、一般式 [1]、一般式 [I-1] 又は一般式 [I-2] で表される各化合物を有効成分とする、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風及び脂肪肝に代表される代謝系疾患；狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常に代表される循環器系疾患；過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症及びアルコール依存症に代表される中枢及び

末梢神経系疾患；不妊症、早産及び性機能障害に代表される生殖系疾患；消化管疾患；呼吸器疾患；癌又は皮膚色素沈着の予防剤又は治療剤を提供する。

【0 0 2 0】

以下に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

【0 0 2 1】

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0 0 2 2】

「低級アルキル基」としては、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、即ち炭素数 1 ～ 6 の直鎖状又は炭素数 3 ～ 6 の分岐鎖状のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

【0 0 2 3】

「低級シクロアルキル基」としては、炭素数 3 ～ 6 のシクロアルキル基が例示され、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。

【0 0 2 4】

「低級シクロアルキルオキシ基」としては、炭素数 3 ～ 6 のシクロアルキルオキシ基が例示され、具体的にはシクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基及びシクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

【0 0 2 5】

「オキシ基」とは、2つの置換基がそれらが結合する炭素原子とともにカルボ

ニル基を形成する基を意味し、例えば、 R^5 の場合、2つの R^5 とそれらが結合する炭素原子とがカルボニル基をなす場合をいう。

【0026】

「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基」としては、前記低級アルキル基又はフッ素原子で置換されている低級アルキル基が例示され、具体的には前記低級アルキル基の他に、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1, 2-ジフルオロエチル基等が例示される。

【0027】

「ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基」としては、前記低級アルキル基又はハロゲン原子で置換されている低級アルキル基が例示され、具体的には前記低級アルキル基の他に、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、1, 2-ジクロロエチル基等が例示される。

【0028】

「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基」としては、酸素原子に前記低級アルキル基又はフッ素原子で置換されている低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的には低級アルキルオキシ基としてメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、*tert*-ブチルオキシ基、*n*-ペンチルオキシ基等が挙げられ、又、フッ素原子で置換されている低級アルキルオキシ基としてフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

【0029】

「モノ低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基等が挙げられる。

【0030】

「ジ低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキル基がジ置

換した基が例示され、具体的にはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジ（*n*-プロピル）アミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

【0031】

「低級アルキルオキシカルボニル基」としては、カルボニル基に前記低級アルキルオキシ基が置換した基、即ち炭素数1～6のアルキルオキシカルボニル基が例示され、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、*n*-ブチルオキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、*n*-ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0032】

「（低級アルキルオキシカルボニル）アミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキルオキシカルボニル基が置換した基、即ち炭素数1～6のアルキルオキシカルボニルアミノ基が例示され、具体的にはメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、*n*-プロピルオキシカルボニルアミノ基、イソプロピルオキシカルボニルアミノ基、*n*-ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ基、*n*-ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

【0033】

「（低級アルキルオキシカルボニル）低級アルキルアミノ基」としては、モノ低級アルキルアミノ基に前記低級アルキルオキシカルボニル基が置換した基が例示され、具体的には（メトキシカルボニル）メチルアミノ基、（エトキシカルボニル）メチルアミノ基、（*n*-プロピルオキシカルボニル）メチルアミノ基等が挙げられる。

【0034】

「低級アルキルカルボニル基」としては、カルボニル基に前記低級アルキル基が置換した基、即ち炭素数1～6のアルキルカルボニル基が例示され、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

【0035】

「低級アルキルカルボニルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキルカルボニル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはアセトアミノ基、プロピオニルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

【0036】

「(低級アルキルカルボニル) 低級アルキルアミノ基」としては、モノ低級アルキルアミノ基に前記低級アルキルカルボニル基が置換した基が例示され、(メチルカルボニル) メチルアミノ基、(エチルカルボニル) メチルアミノ基、(n-プロピルカルボニル) メチルアミノ基等が挙げられる。

【0037】

「低級アルキルカルボニルオキシ基」としては、酸素原子に前記低級アルキルカルボニル基が置換した基が例示され、具体的にはアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

【0038】

「モノ低級アルキルカルバモイル基」としては、カルバモイル基に前記低級アルキル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、n-プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、n-ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

【0039】

「ジ低級アルキルカルバモイル基」としては、カルバモイル基に前記低級アルキル基がジ置換した基が例示され、具体的にはジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジ(n-プロピル)カルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

【0040】

「モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基」としては、アミノ基に前記モノ低

級アルキルカルバモイル基が置換した基が例示され、具体的にはメチルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基、*n*-プロピルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバモイルアミノ基、*n*-ブチルカルバモイルアミノ基、*sec*-ブチルカルバモイルアミノ基、*tert*-ブチルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。

【0 0 4 1】

「ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基」としては、アミノ基に前記ジ低級アルキルカルバモイル基が置換した基が例示され、具体的にはジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、ジ（*n*-プロピル）カルバモイルアミノ基、ジイソプロピルカルバモイルアミノ基、ジ（*n*-ブチル）カルバモイルアミノ基、ジ（*sec*-ブチル）カルバモイルアミノ基、ジ（*tert*-ブチル）カルバモイルアミノ基等が挙げられる。

【0 0 4 2】

「（モノ低級アルキルカルバモイル）低級アルキルアミノ基」としては、モノ低級アルキルアミノ基」に前記モノ低級アルキルカルバモイル基が置換した基が例示され、具体的には（モノメチルカルバモイル）メチルアミノ基、（モノエチルカルバモイル）メチルアミノ基、〔モノ（*n*-プロピル）カルバモイル〕メチルアミノ基等が挙げられる。

【0 0 4 3】

「（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルキルアミノ基」としては、モノ低級アルキルアミノ基」に前記ジ低級アルキルカルバモイル基が置換した基が例示され、具体的には（ジメチルカルバモイル）メチルアミノ基、（ジエチルカルバモイル）メチルアミノ基、〔ジ（*n*-プロピル）カルバモイル〕メチルアミノ基等が挙げられる。

【0 0 4 4】

「モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基」としては、酸素原子に前記低級アルキルカルバモイル基が置換した基が例示され、具体的にはメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、*n*-プロピルカルバモイルオキシ基、イソプロピルカルバモイルオキシ基、*n*-ブチルカルバモイルオキシ基、*sec*-

ブチルカルバモイルオキシ基、tert-ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

【0045】

「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」としては、酸素原子に前記ジ低級アルキルカルバモイル基が置換した基が例示され、具体的にはジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基、ジ（n-プロピル）カルバモイルオキシ基、メチルプロピルカルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

【0046】

「低級アルキルスルホニル基」としては、スルホニル基に前記低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

【0047】

「低級アルキルスルホニルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキルスルホニル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、n-ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0048】

「モノ低級アルキルスルファモイル基」としては、スルファモイル基に前記低級アルキル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはモノメチルスルファモイル基、モノエチルスルファモイル基、モノ（n-プロピル）スルファモイル基、モノイソプロピルスルファモイル基、モノ（n-ブチル）スルファモイル基、モノ（sec-ブチル）スルファモイル基、モノ（tert-ブチル）スルファモイル基等が挙げられる。

【0049】

「ジ低級アルキルスルファモイル基」としては、スルファモイル基に前記ジ低級アルキル基がジ置換した基が例示され、具体的にはジメチルスルファモイル基

、ジエチルスルファモイル基、ジ（*n*-プロピル）スルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基、ジ（*n*-ブチル）スルファモイル基、ジ（*sec*-ブチル）スルファモイル基、ジ（*tert*-ブチル）スルファモイル基等が挙げられる。

【0 0 5 0】

「（モノ低級アルキルスルファモイル）アミノ基」としては、アミノ基に前記モノ低級アルキルスルファモイル基がモノ置換した基が例示され、具体的には（モノメチルスルファモイル）アミノ基、（モノエチルスルファモイル）アミノ基、〔モノ（*n*-プロピル）スルファモイル〕アミノ基、（モノイソプロピルスルファモイル）アミノ基、〔モノ（*n*-ブチル）スルファモイル〕アミノ基、〔モノ（*sec*-ブチル）スルファモイル〕アミノ基、（*tert*-ブチルスルファモイル）アミノ基等が挙げられる。

【0 0 5 1】

「（ジ低級アルキルスルファモイル）アミノ基」としては、アミノ基に前記ジ低級アルキルスルファモイル基がモノ置換した基が例示され、具体的には（ジメチルスルファモイル）アミノ基、（ジエチルスルファモイル）アミノ基、（エチルメチルスルファモイル）アミノ基、〔ジ（*n*-プロピル）スルファモイル〕アミノ基、（メチルプロピルスルファモイル）アミノ基、（ジイソプロピルスルファモイル）アミノ基等が挙げられる。

【0 0 5 2】

「（モノ低級アルキルスルファモイル）低級アルキルアミノ基」としては、「モノ低級アルキルアミノ基」に前記モノ低級アルキルスルファモイル基が置換した基が例示され、具体的には（モノメチルスルファモイル）メチルアミノ基、（モノエチルスルファモイル）メチルアミノ基、〔モノ（*n*-プロピル）スルファモイル〕メチルアミノ基等が挙げられる。

【0 0 5 3】

「（ジ低級アルキルスルファモイル）低級アルキルアミノ基」としては、「モノ低級アルキルアミノ基」に前記ジ低級アルキルスルファモイル基が置換した基が例示され、具体的には（ジメチルスルファモイル）メチルアミノ基、（ジエチルスルファモイル）メチルアミノ基、〔ジ（*n*-プロピル）スルファモイル〕メ

チルアミノ基等が挙げられる。

【0054】

R¹とZとが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に「3～6員の脂肪族炭素環基」を形成する場合の脂肪族炭素環としては、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環が例示される。

【0055】

R¹とZとが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に「3～6員の脂肪族複素環基」を形成する場合の脂肪族複素環としては、アジリジン環、オキソラン環、ピロリジン環、ピペリジン環、テトラヒドロピラン環、テトラヒドロフラン環、ジオキサン環、モルホリン環等が例示される。

【0056】

CYで表される「3～10員の脂肪族炭素環基」における脂肪族炭素環としては、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロペンタン環、シクロヘキセン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環、シクロノナン環、シクロデカン環等が例示される。

【0057】

CYで表される「3～10員の脂肪族複素環基」における脂肪族複素環としては、アジリジン環、オキソラン環、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、1,4-ジオキサン環、モルホリン環、ジヒドロピリジン環等が例示される。

【0058】

CYで表される「5員又は6員の芳香族炭素環基」における芳香族炭素環としては、ベンゼン環が例示される。

【0059】

CYで表される「5員又は6員の芳香族複素環基」における芳香族複素環としては、ピラン環、ピロール環、チオフェン環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、オキサゾール環、オキサジアゾール環、チアゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環等が例示される。

【0060】

A rで表される「1又は2環性の芳香族炭素環基」における芳香族炭素環としては、ベンゼン環、ナフタレン環が例示される。

【0061】

A rで表される「1又は2環性の芳香族複素環基」における芳香族複素環としては、ピラン環、ピロール環、チオフェン環、ピラゾール環、イミダゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、インドリン環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンゾイソチアゾール環、インダゾール環、プリン環、キノリン環、イソキノリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環等が例示される。

【0062】

グループ α からなる群から選択される置換基としては、以下のものが挙げられる。

[グループ α]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、オキシ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、（低級アルキルオキシカルボニル）アミノ基、（低級アルキルオキシカルボニル）低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、（低級アルキルカルボニル）アミノ基、（低級アルキルカルボニル）低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、（モノ低級アルキルカルバモイル）低級アルキルアミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルキルアミノ基、カルバモイル

オキシ基、モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、（モノ低級アルキルスルファモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルスルファモイル）アミノ基、（モノ低級アルキルスルファモイル）低級アルキルアミノ基及び（ジ低級アルキルスルファモイル）低級アルキルアミノ基。

【0063】

又、グループ β からなる群から選択される置換基としては、以下のものが挙げられる。

[グループ β]

ニトロ基、アリールオキシ基、低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基。

【0064】

一般式 [I] で表される化合物の「薬学上許容される塩」としては、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、アミノ基における酸付加塩若しくは含窒素複素環における酸付加塩が例示される。

【0065】

該酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩、メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

【0066】

【発明の実施の形態】

一般式 [I] で表される化合物

一般式 [I] で表される化合物において R^1 としては、

- 1) 水素原子、
- 2) 水酸基、
- 3) ハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基、
- 4) R^1 とZとが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族炭素環を形成しており、該脂肪族炭素環はグループ α からなる群から選択される置換基を有していてもよい脂肪族炭素環基、
- 5) R^1 とZとが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族複素環を形成しており、該脂肪族複素環はグループ α からなる群から選択される置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、が例示される。

【0067】

ハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、クロロメチル基、フルオロメチル基、ジクロロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基等が例示される。

【0068】

R^1 とZとが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環を形成する場合は、後述する。

【0069】

R^1 として好ましくは、水素原子、水酸基、メチル基等が推奨される。

【0070】

R^2 、 R^3 及び R^5 は、各々独立して、水素原子又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

【0071】

R^2 として好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基等が推奨される。

【0072】

R^3 として好ましくは、水素原子が推奨される。

【0073】

R^5 として好ましくは、水素原子又はメチル基が推奨される。

【0074】

R⁴は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

【0075】

具体的なR⁴としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、フルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基等が例示され、好ましくは水素原子、フッ素原子、水酸基等が例示され、特に、

- ・ いずれも水素原子、
- ・ 一方が水素原子、他方がフッ素原子、
- ・ 一方が水素原子、他方が水酸基、等が推奨される。

【0076】

R⁶は、水素原子、ハロゲン原子又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。nは、1～8の整数を表す。

【0077】

R⁶として具体的には、水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、フルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基等が例示され、好ましくは水素原子、フッ素原子又はメチル基が例示され、特に水素原子が推奨される。

【0078】

W¹及びW²としては、各々水素原子を表すか、又はW¹とW²とが一緒になって-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-若しくは-CH₂-O-を形成する。

【0079】

W¹及びW²の組み合わせとして好ましくは、

- ・ W¹及びW²がいずれも水素原子、
- ・ W¹とW²が一緒になって-O-CH₂-を形成する、
- ・ W¹とW²が一緒になって-CH₂CH₂-を形成する、
- ・ W¹とW²が一緒になって-CH₂-O-を形成する、ものが推奨される。

【0080】

Zとしては、

1) 低級アルキル基、
2) CY、
3) R¹とZとが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族炭素環を形成し、該脂肪族炭素環はグループ α からなる群から選択される置換基を有していてもよい脂肪族炭素環基、

4) R¹とZとが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族複素環を形成し、該脂肪族複素環はグループ α からなる群から選択される置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、を表す。なかでもCYが推奨される。

【0081】

Zにおける低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基等が例示される。

【0082】

CYとしては、グループ α からなる群から選択される1若しくは2以上の置換基を有していてもよい環式基であって、

1) 3～10員の脂肪族炭素環基、
2) 3～10員の脂肪族複素環基、
3) 5若しくは6員の芳香族炭素環基、及び
4) 5若しくは6員の芳香族複素環基からなる群から選択される基を表す。

【0083】

CYで表される環式基における環として好ましくは、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、ピロリジン環、モルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、オキサゾール環、オキサジアゾール環、チアゾール環、テトラゾール環、ジヒドロピリジン環等が例示され、より好ましくはシクロペンタン環、シクロヘキサン環

、ピロリジン環、モルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、ベンゼン環、ジヒドロピリジン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、オキサゾール環、オキサジアゾール環、テトラゾール環、オキサゾリジン環、チアゾール環等が推奨される。

【0084】

CYにおいて、グループ α からなる群から選択される置換基として具体的には、フッ素原子、塩素原子、オキソ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、シクロプロピルオキシ基、トリフルオロメトキシ基、イソプロピルオキシカルボニル基、*t*-ブチルオキシカルボニル基、メタンスルホニル基、アセトアミノ基、プロピオニルアミノ基等が例示され、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、オキソ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、メタンスルホニル基、アセトアミノ基、プロピオニルアミノ基等が推奨される。

【0085】

CYとして具体的には、フェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-エチルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、4-フルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、2-フルオロピリジニル基、ピリジン-3-イル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、2-フルオロピリジン-4-イル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、ピラジニル基、ピロール-1-イル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、イミダゾール-1-イル基、2-メチルイミダゾール-1-イル基、1,2,3-トリアゾール-1-イル基、4-メチル-1,2,3-トリアゾール-1-イル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基、1,2,3,4-テトラゾール-1-イル基、2,3,4-テトラゾール-2-イル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ジヒドロピリジニル基、4-(*t*-ブチルオキシカルボニル)ピペラジニル基、2-ピペリドン-1-イル基、2-ピリドン-1-イル基、2-ピロリド

ン-1-イル基、オキサゾリジン-2-オン-1-イル基、4-メタンスルホニル-ピペラジン-2-オン-1-イル基、シクロペンチル基、3-メチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基、4-メチルシクロヘキシル基等が例示され、

【0086】

好ましくはフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、ピリジン-3-イル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、2-フルオロピリジン-4-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、2-メチルイミダゾリル基、4-メチルイミダゾリル基、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、4-メチル-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル基、1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル基、2, 3, 4-テトラゾール-2-イル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ジヒドロピリジニル基、2-ピペリドン-1-イル基、2-ピリドン-1-イル基、2-ピロリドン-1-イル基、オキサゾリジン-2-オン-1-イル基、4-メタンスルホニル-ピペラジン-2-オン-1-イル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が推奨される。

【0087】

ZとR¹とが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に形成する3～6員の脂肪族炭素環として具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が例示される。

【0088】

ZとR¹とが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に形成する3～6員の脂肪族複素環基としては、アジリジン-2-イル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基、1-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジニル基、テトラヒドロフラン-3-イル基、テトラヒドロピラン-4-イル基等が例示される。

【0089】

Y1、Y2、Y3及びY4としては、各々独立して、グループ α からなる群から選択される置換基を有していてもよいメチレン基、又は窒素原子を表す。但し、Y1からY4のすべてが同時に窒素原子となることはない。

【0090】

メチレン基が有していてもよいグループ α から選択される置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、メトキシ基、アセトアミノ基、プロピオニルアミノ基等が例示される。

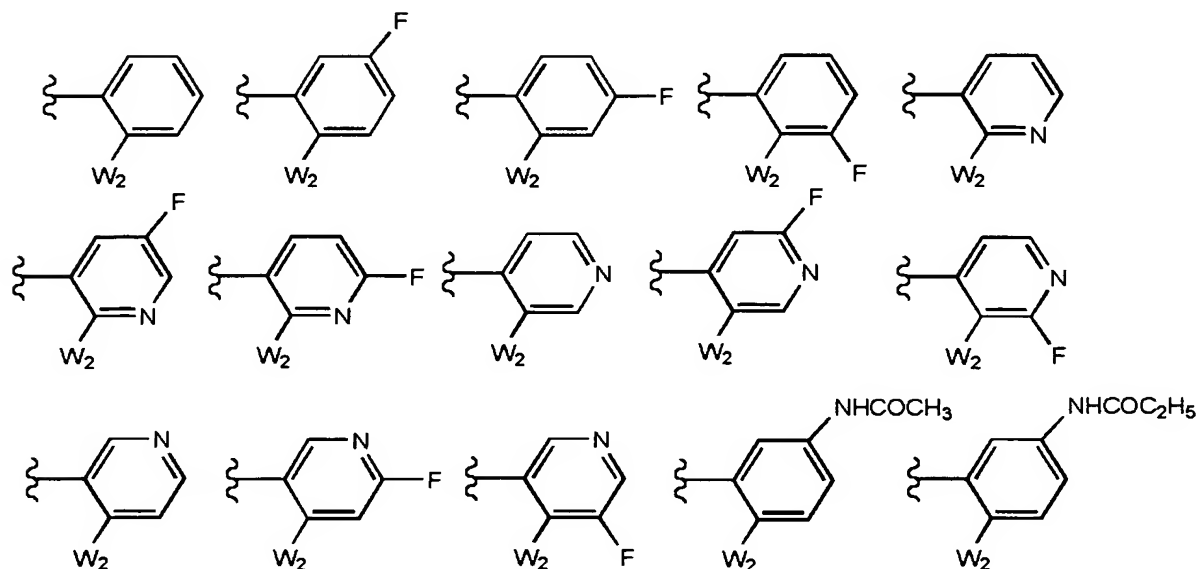
【0091】

Y1、Y2、Y3及びY4として好ましくは、各々独立して、 $-\text{CH}-$ 、 $-\text{CF}-$ 、 $-\text{C}(\text{NHCOCH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{NHCOC}_2\text{H}_5)-$ 又は $-\text{N}-$ が例示される。

【0092】

Y1、Y2、Y3及びY4として好ましい組み合わせとしては、下記のものが例示される。

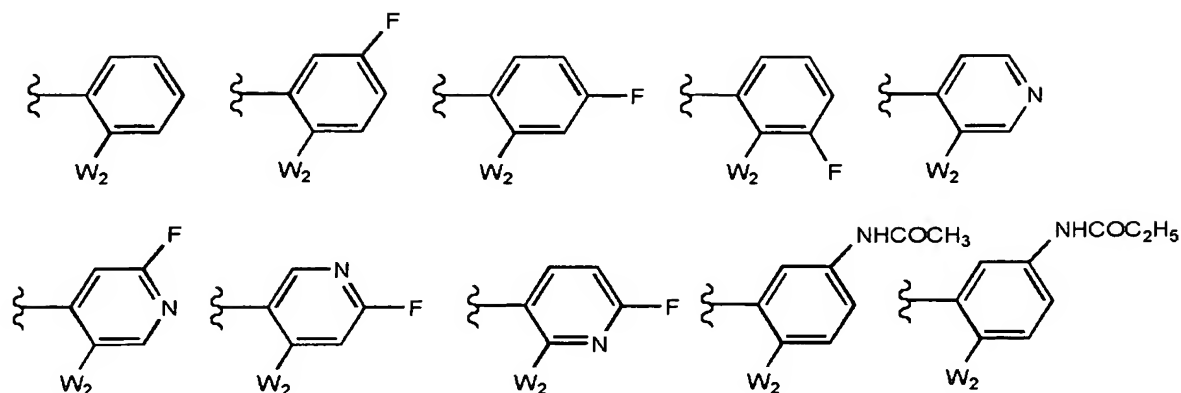
【化11】



【0093】

なかでも、より好ましくは下記のものが推奨される。

【化 12】



【0094】

A r としては、グループ β からなる群から選択される 1 種若しくは 2 種以上の置換基を有していてもよい、1 又は 2 環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基を表す。

【0095】

A r における芳香族炭素環若しくは芳香族複素環として好ましくはベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、チアゾール環、トリアゾール環等が例示され、より好ましくはベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環等が推奨される。

【0096】

A r におけるグループ β からなる群から選択される置換基として好ましくは、フルオロ基、クロロ基、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、シクロプロピルオキシ基、トリフルオロメトキシ基等が例示され、より好ましくはフルオロ基、クロロ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基等が推奨される。

【0097】

具体的な A r としては、フェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、4-トリル基、4-エチルフェニル基、4-フルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリフルオロメトキシ

フェニル基、ピリジニル基、3-ピリジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、6-フルオロピリジン-4-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、イミダゾール-1-イル基、2-メチルイミダゾール-1-イル基、4-メチルイミダゾール-1-イル基、チアゾール-2-イル基、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル基、ピラジニル基、ピリミジニル基等が例示され、

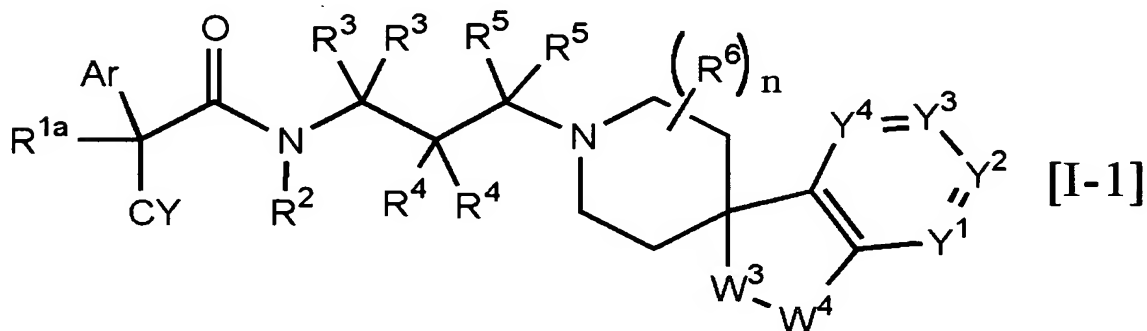
【0098】

Arとして好ましくはフェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、ピラジニル基、ピリミジニル基等が推奨される。

【0099】

一般式 [I] で表される化合物のなかでも特に、一般式 [I-1]

【化13】



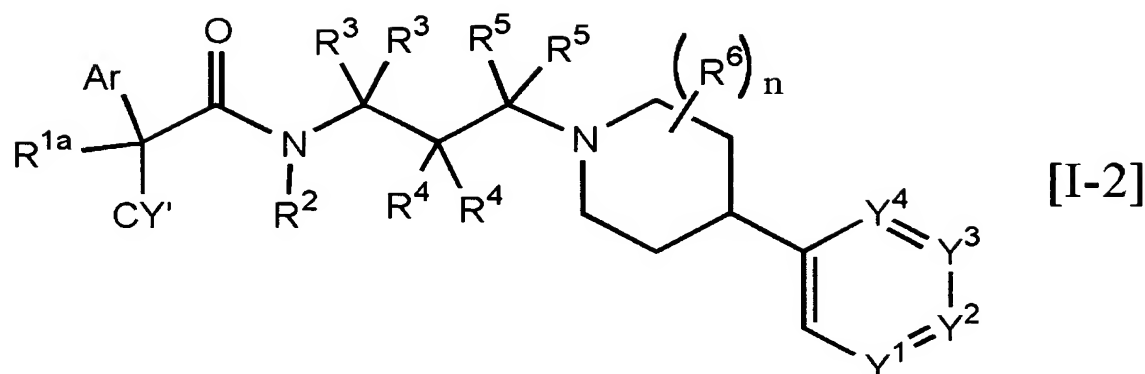
[式中、R^{1a}は、水素原子、水酸基、若しくはハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

W³は、-O-又は-CH₂-を表す。

W⁴は、-CH₂-又は-O-を表す。但し、W³とW⁴とが同時に-O-となることはない。

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、CY、Ar及びnは、前記に同じである。] で表される化合物、又は一般式 [I-2]

【化 14】



[式中、CY' は、ピロリル基、イミダゾリル基、低級アルキルイミダゾリル基、4-ニトロイミダゾリル基、トリアゾリル基、低級アルキルトリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリドニル基、2-オキソ-1-ピペリジニル基、2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルスルホニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルカルボニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、からなる群から選択される。R^{1a}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Ar 及び n は、前記に同じである。] で表される化合物は、新規な物質であり、特に推奨される。

【0100】

W³としては、-O-又は-CH₂-を表す。

【0101】

W⁴としては、-CH₂-又は-O-を表す。但し、W³とW⁴とが同時に-O-となることはない。

【0102】

W³及びW⁴の組み合わせとして好ましくは、

W³=-O-、W⁴=-CH₂-

W³=-CH₂-、W⁴=-O-、が推奨される。

【0103】

一般式 [I-1] で表される化合物において、好ましくは

(1) R^{1a}が、水素原子、メチル基又は水酸基である一般式 [I-1] で表される化合物、

(2) R^2 が、水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基又はイソプロピル基である(1)に記載の化合物、

(3) R^3 が、いずれも水素原子である(1)又は(2)に記載の化合物、

(4) R^4 が、水素原子、フッ素原子及び水酸基からなる群から選択されるものである(1)～(3)に記載の化合物、

(5) R^5 が、水素原子又はメチル基である(1)～(4)に記載の化合物、

(6) R^6 が、いずれも水素原子である(1)～(5)に記載の化合物、

(7) Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 が、 $-CH-$ 、 $-CF-$ 、 $-C(NHCOCH_3)-$ 、 $-C(NHCOCH_2H_5)-$ 及び $-N-$ からなる群から選択されるものである(1)～(6)に記載の化合物、

(8) CY で表される環式基における環が、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、ピロリジン環、モルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、ベンゼン環、ジヒドロピリジン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、オキサゾール環、オキサジアゾール環、テトラゾール環、オキサゾリジン環及びチアゾール環からなる群から選択されるものである(1)～(7)に記載の化合物、

(9) CY が、フェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、ピリジン-3-イル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、2-フルオロピリジン-4-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、2-メチルイミダゾリル基、4-メチルイミダゾリル基、1,2,3-トリアゾール-1-イル基、4-メチル-1,2,3-トリアゾール-1-イル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基、1,2,3,4-テトラゾール-1-イル基、,2,3,4-テトラゾール-2-イル基、チアゾリル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジニル基、2-ピペリドン-1-イル基、2-ピリドン-1-イル基、2-ピロリドン-1-イル基、オキサゾリジン-2-オン-1-イル基、4-メタンスルホニル-ピペラジン-2-オン-1-イル基、シクロ

ペンチル基及びシクロヘキシル基からなる群から選択される置換基である (1) ~ (8) に記載の化合物、

(10) Ar で表される 1 又は 2 環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基における芳香族環が、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環及びピリミジン環からなる群から選択されるものである (1) ~ (9) に記載の化合物、

(11) Ar が、フェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基及び 6-メトキシピリジン-3-イル基からなる群から選択される置換基である (1) ~ (10) に記載の化合物、が推奨される。

【0104】

一般式 [I-2] で表される化合物において CY' としては、ピロリル基、イミダゾリル基、低級アルキルイミダゾリル基、4-ニトロイミダゾリル基、トリアゾリル基、低級アルキルトリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリドニル基、2-オキソ-1-ピペリジニル基、2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルスルホニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルカルボニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基からなる群から選択される基が例示され、

【0105】

好ましくはイミダゾリル基、低級アルキルイミダゾリル基、トリアゾリル基、低級アルキルトリアゾリル基、テトラゾリル基、2-オキソ-1-ピペリジニル基、2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルスルホニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルカルボニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基等が推奨される。

【0106】

一般式 [I-2] で表される化合物として好ましくは、

(1) R^{1a}が、水素原子、メチル基又は水酸基である一般式 [I-2] で表さ

れる化合物、

(2) R^2 が、水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基又はイソプロピル基である(1)に記載の化合物、

(3) R^3 が、いずれも水素原子である(1)又は(2)に記載の化合物、

(4) R^4 が、水素原子、フッ素原子及び水酸基からなる群から選択されるものである(1)～(3)に記載の化合物、

(5) R^5 が、水素原子又はメチル基である(1)～(4)に記載の化合物、

(6) R^6 が、いずれも水素原子である(1)～(5)に記載の化合物、

(7) Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 が、 $-CH-$ 、 $-CF-$ 、 $-C(NHCOCH_3)-$ 、 $-C(NHCOCH_2H_5)-$ 及び $-N-$ からなる群から選択されるものである(1)～(6)に記載の化合物、

(8) A_r で表される1又は2環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基における芳香族環が、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環及びピリミジン環からなる群から選択されるものである(1)～(7)に記載の化合物、

(9) A_r が、フェニル基、4-フルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基及び6-メトキシピリジン-3-イル基からなる群から選択される置換基である(1)～(8)に記載の化合物、が推奨される。

【0107】

一般式[I]で表される化合物において好ましい化合物として具体的には、

・ 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1(2H)ピリジニル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド、

・ 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド、

・ 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-メチル-1H

ーイミダゾール-1-イル) -N-[3-(スピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド、
・2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド、

・2,2-ビス(6-フルオロ-3-ピリジニル)-N-メチル-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド、

・2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド、

・2,2-ビス(6-フルオロ-3-ピリジニル)-N-メチル-N-[3-(4-(3-(プロピオニルアミノ)フェニル)-1-ピペリジニル)プロピル]アセトアミド、

・2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-エチル-2-(4-(メタンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル)-N-[3-(スピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド、

・2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1(2H)ピリジニル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド、

・2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(4-(メタンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル)-N-メチル-N-[3-(4-(3-(アセトアミノ)フェニル)-1-ピペリジニル)プロピル]アセトアミド、

・2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(4-(メタンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル)-N-メチル-N-[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド、

- ・ 2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-2- (2-オキソ-1 (2H) ピリジニル) -N- [3- (4- (3- (プロピオニルアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、
- ・ 2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-2- (2-オキソ-1 (2H) ピリジニル) -N- [3- (4- (3- (アセトアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、
- ・ 2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -N- [3- (4- (3- (プロピオニルアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、
- ・ 2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -N- [3- (4- (3- (アセトアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、
- ・ 2- (4-フルオロフェニル) -N-メチル-2- (2-オキソ-1 (2H) ピリジニル) -N- [3- (4- (3- (プロピオニルアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、
- ・ 2- (4-フルオロフェニル) -N-メチル-2- (2-オキソ-1 (2H) ピリジニル) -N- [3- (4- (3- (アセトアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、
- ・ 2- (4-フルオロフェニル) -N-メチル-2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -N- [3- (4- (3- (プロピオニルアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、
- ・ 2- (4-フルオロフェニル) -N-メチル-2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -N- [3- (4- (3- (アセトアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、等が推奨される。

【0108】

一般式 [I] で表される化合物の製造方法

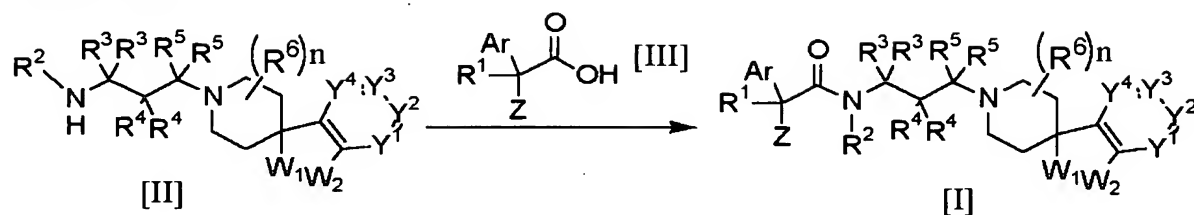
一般式 [I] で表される化合物は、例えば以下の製造方法を適宜組み合わせることにより製造可能である。

【0109】

製造方法1

【化15】

製造方法1



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Ar、W¹、W²、Z及びnは、前記に同じである。]

製造方法1は、一般式【II】で表される化合物と一般式【III】で表される化合物とをアミド化することにより一般式【I】で表される化合物を得るものである。

【0110】

アミド化は、従来公知の方法によって行うことが可能であり、例えば一般式【II】で表される化合物と一般式【III】で表される化合物とを縮合剤の存在下で反応させる方法、又は一般式【III】で表される化合物のカルボン酸部分を従来公知の方法により活性化させ反応性誘導体とし、次いで該誘導体と一般式【II】で表される化合物とをアミド化する方法、が例示される（いずれの方法も、「ペプチド合成の基礎と実験」（泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年）を参照のこと）。

【0111】

1) 縮合剤の存在下でアミド化する方法

一般式【II】で表される化合物と一般式【III】で表される化合物とを、例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール（以下、「Hobt」ということがある。）の存在下又は非存在下、好ましくは存在下で、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩（以下、「EDCI」ということがある。）等の縮合剤を用いてアミド化する方法が例示される。

【0112】

一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [I I I] で表される化合物の使用量としては、一般式 [I I] で表される化合物 1 モルに対し、一般式 [I I I] で表される化合物 0.9～2.0 モルが例示され、好ましくは 1.0～1.5 モルが推奨される。

【0113】

又、縮合剤の使用量としては、一般式 [I I I] で表される化合物 1 モルに対し 1.0～2.0 モルが例示され、好ましくは 1.0～1.5 モルが推奨される。

【0114】

又、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールを使用する場合の使用量としては、一般式 [I I] で表される化合物 1 モルにつき 0.9～2.0 モルが例示され、好ましくは 1.0～1.2 モルが推奨される。

【0115】

更に、反応促進の目的で、ジメチルアミノピリジンを一般式 [I I] で表される化合物 1 モルに対し 0.1～1.0 モル、好ましくは 0.1～0.5 モル加えても良い。

【0116】

アミド化反応は、有機溶媒中で行うことが好ましく、かかる溶媒としては例えば 1,4-ジオキサン（以下、「ジオキサン」という。）、テトラヒドロフラン（以下、「THF」という。）、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素、ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素のハロゲン化炭化水素、ピリジン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド（以下、「DMF」という。）、ジメチルスルホキシド（以下、「DMSO」という。）等が挙げられる。

【0117】

反応温度としては、0～80℃が例示され、好ましくは 20～50℃が推奨され、又、反応時間としては 1～48 時間が例示される。

【0118】

2) 反応性誘導体を經由してアミド化する方法

一般式 [I I I] で表される化合物 (カルボン酸) を、

a) 塩化チオニル、塩化オキザリル、オキシ塩化リン等の塩素化剤により酸塩化物とする方法 (酸塩化物法)、

b) イソブチルクロロホルメート、メチルクロロホルメート等を用いた混合酸無水物とする方法 (混酸無水物)、

c) p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル等の活性エステルとする方法 (活性エステル)、等の方法により「反応性誘導体」とした後、得られた反応性誘導体を、単離し又は単離することなく、一般式 [I I] で表される化合物 (アミン) とアミド化反応させることにより目的とする化合物を得る。尚、反応性誘導体の調製は、例えば「ペプチド合成の基礎と実験」 (泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年) に記載されている方法に準じて行うことができる。

【0119】

アミド化する場合の「反応性誘導体」の使用量としては、1モルの一般式 [I I] で表される化合物に対し 0.8~3.0モルが例示され、好ましくは 1.1~1.3モルが推奨される。

【0120】

本反応は、塩基性触媒の存在下で行うことにより反応を加速することができる。そのような塩基性触媒としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリー n-ブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等が例示される。

【0121】

塩基性触媒の使用量としては、「反応性誘導体」1モルにつき 0.1~2.0モルが例示され、好ましくは 0.1~1.2モルが推奨される。

【0122】

反応溶媒としては、前記に記載のものを使用することが可能であり、又、反応

温度としては $-50 \sim 80^{\circ}\text{C}$ が例示され、好ましくは $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ が推奨される。
 反応時間としては、約30分～24時間が例示され、好ましくは30分～15時間が推奨される。

【0123】

又、反応性誘導体を用いるアミド化反応においても、ジメチルアミノピリジン
 を反応促進の目的で用いても良い。

【0124】

上記方法で得られた一般式 [I] で表される化合物を含む混合溶液を従来公知
 の方法により抽出・精製することにより、一般式 [I] で表される化合物を単離
 することができる。

【0125】

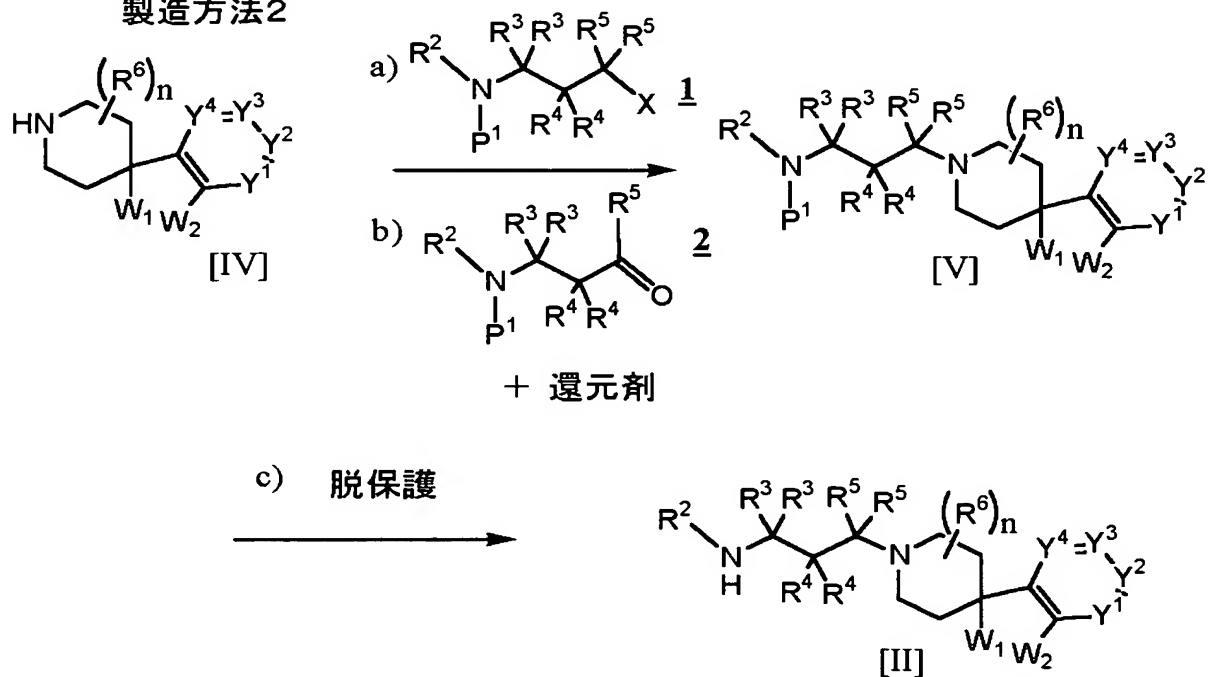
一般式 [II] で表される化合物の製造方法

一般式 [II] で表される化合物は、以下の方法により調製可能である。

製造方法2

【化16】

製造方法2



[式中、 P^1 は t -ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基等の保護基を表す。又、 P^1 として $R = H$

の場合はイミド型保護基も使用可能であり、例えばフタルイミド基が例示される。Xは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を表す。R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、W¹、W²及びnは、前記に同じである。]

【0126】

一般式 [IV] で表される化合物（例えば、J. Med. Chem., 38, 2009 (1995年) に記載の方法で調製する）を、

a) 化合物1を用いたアルキル化、又は、

b) 化合物2を用いた還元的アルキル化、を行うことにより一般式 [V] で表される化合物とし、続いて一般式 [V] で表される化合物の保護基 P¹ を脱保護し一般式 [II] で表される化合物を得ることができる。

【0127】

一般式 [IV] で表される化合物と化合物1とのアルキル化反応は、従来公知の方法により行うことが可能である。

【0128】

又、還元的アルキル化を行う場合は、一般式 [IV] で表される化合物と化合物2とを還元剤（例えば水素化シアノホウ素ナトリウム）の存在下で、従来公知の方法（例えばJ. Org. Chem., 50巻, 1927頁 (1985年) を参照する）に準じて反応を行えばよい。

【0129】

又、一般式 [II] で表される化合物は、WO02/088089号、WO96/40136号又はWO98/57940号に記載の方法により調製することも可能である。

【0130】

一般式 [I-1] で表される化合物又は一般式 [I-2] で表される化合物の製造方法

一般式 [I-1] で表される化合物又は一般式 [I-2] で表される化合物は、一般式 [I] で表される化合物の製造方法に準じて製造することが可能である。例えば、一般式 [I-1] で表される化合物の場合は、下記の製造方法3に示すごとく一般式 [IIa] で表される化合物と一般式 [IIIa] で表される化

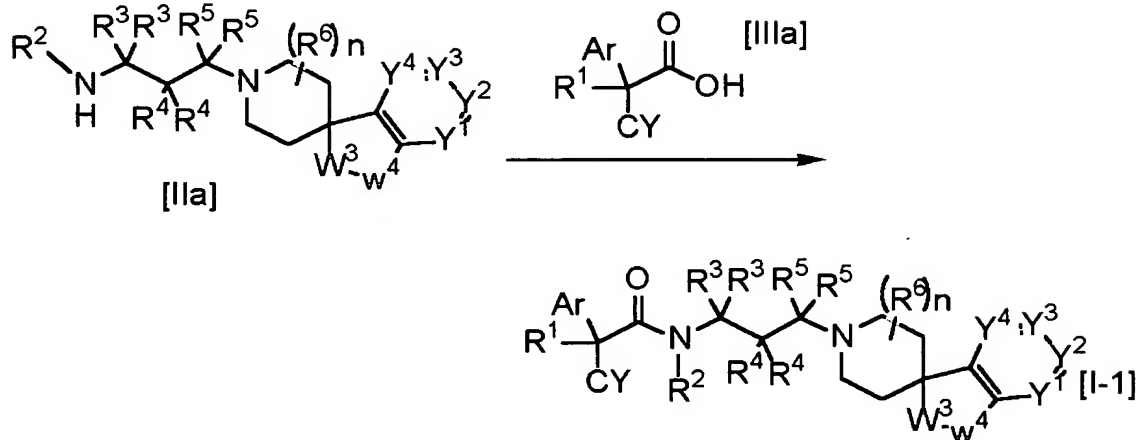
合物とを製造方法 1 に準じてアミド化反応を行うことにより調製することができる。

【0131】

製造方法 3

【化 17】

製造方法 3



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Ar 、 CY 、 W^3 、 W^4 及び n は、前記に同じである。]

【0132】

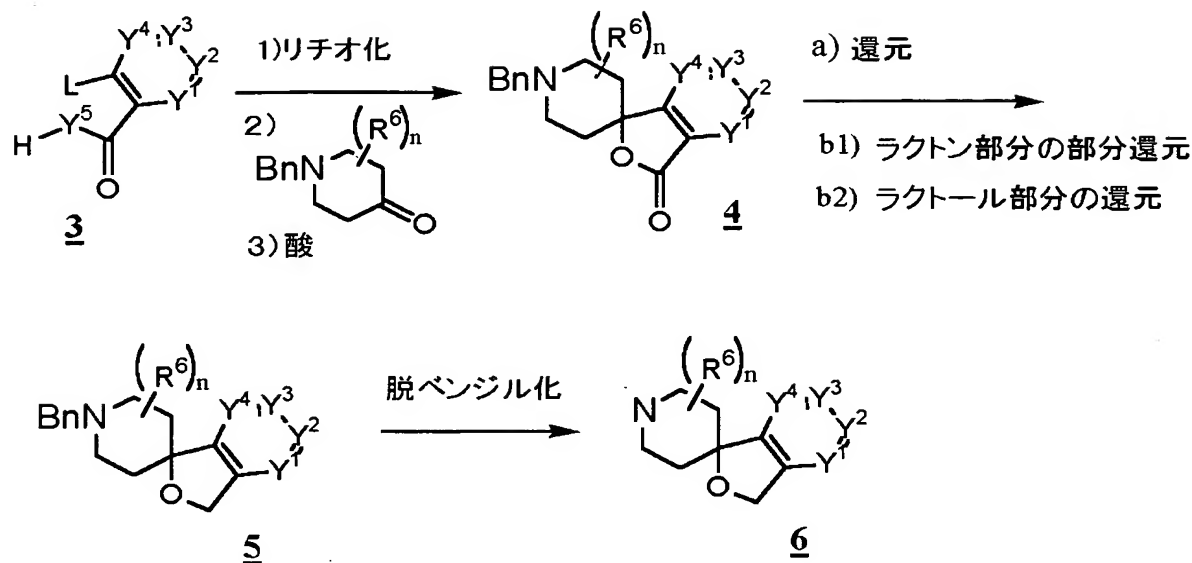
特に一般式 [I-1] で表される化合物において、スピロ環部分に相当する以下に記載の化合物 6 は、文献公知の方法（例えば、WO02/088089号を参照のこと）にて調製できるほか、製造方法 4 によっても調製可能である。

【0133】

製造方法 4

【化18】

製造方法4



[式中、Lは、水素原子又はハロゲン原子を表す。Y⁵は、-O-又は-NRを表す。Rは、炭素数1～3の低級アルキル基を表す。Bnは、ベンジル基を表す。R⁶、Y¹、Y²、Y³、Y⁴及びnは、前記に同じである。]

【0134】

市販の化合物3をTHF中-78℃でリチオ化した後、ベンジルピペリジン-4-オン誘導体を加えて、-78℃で2時間攪拌し、その後塩酸等の酸を用いて環化させることにより化合物4を得る。続いて化合物4のカルボニル基をボラン還元し化合物5を得る。尚、化合物4からジイソブチルアルミニウムヒドリドを用いて化合物4のラクトン部分を部分還元してラクトールとし、更に酸性条件下でトリエチルシランを用いてラクトールを還元することによっても化合物5を得ることができる。続いて化合物5のベンジル基をパラジウムカーボン触媒を用いた接触還元により脱保護し、化合物6を得る。更に、化合物6を原料とし製造方法2に準じて反応を行うことにより、一般式[I I a]で表される化合物とすることができる。

【0135】

尚、一般式[I I I a]で表される化合物は、一般式[I I I]で表される化合物においてZがCYに限定されたものであり、以下の一般式[I I I]で表さ

れる化合物の製法により調製可能である。

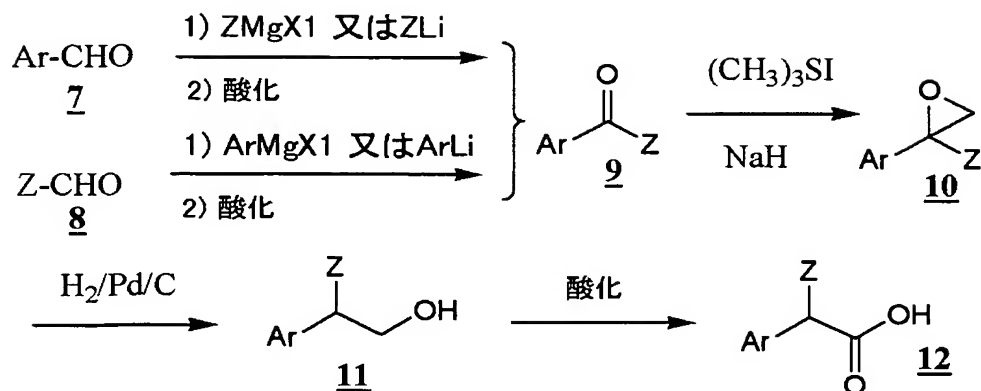
【 0 1 3 6 】

一般式 [I I I] で表される化合物の製造方法

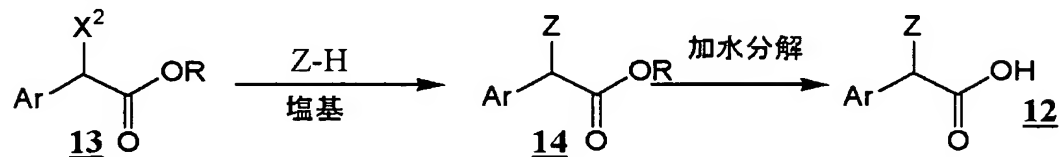
一般式 [I I I] で表される化合物は、市販されている化合物を使用することができるほか、下記の製造方法 A ~ E に記載の方法により種々の誘導体を調製することができる。尚、各々の反応において、出発原料となる各種化合物は、市販されているものを使用できる。

【化19】

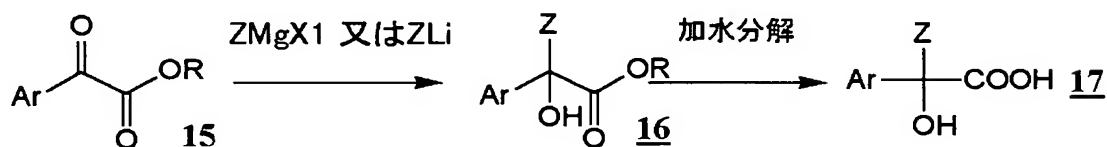
製造方法A



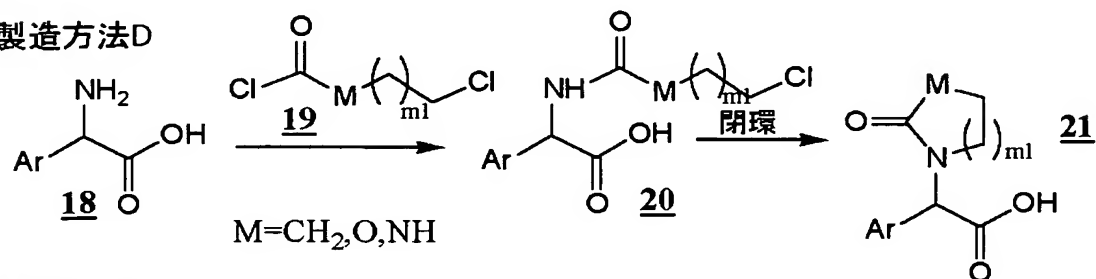
製造方法B



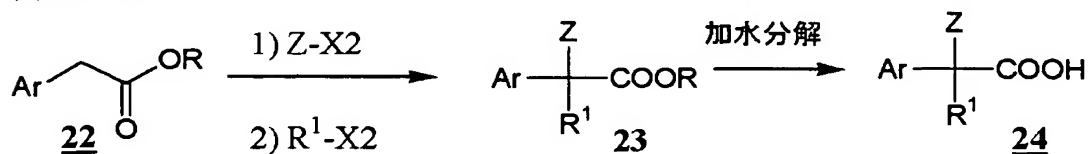
製造方法C



製造方法D



製造方法E



[式中、X 1 は、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表す。X 2 は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を表す。Mは、-CH₂-、-O-又は-NH-を表す。m

1 は、1 又は 2 を表す。Ar、Z、R 及び R¹ は、前記に同じである。]

【0137】

製造方法 A

化合物 7 (例えばベンズアルデヒド、3, 4-ジフルオロベンズアルデヒド等) をグリニャール試薬である ZMgX₁ (例えばフェニルマグネシウムブロミド、シクロペンチルマグネシウムブロミド等) と反応させるか、リチウム化合物である Z-Li (例えばフェニルリチウム、4-フルオロフェニルリチウム、2-チアゾリルリチウム、2-フルオロ-5-ピリジルリチウム、6-メトキシ-3-ピリジルリチウム等) と反応させた後、酸化することにより化合物 9 とする。或いは、化合物 8 をグリニャール試薬である ArMgX₁ と反応させるか、リチウム化合物である Ar-Li と反応させた後、二酸化マンガン等により酸化することによっても化合物 9 に変換できる。化合物 9 は、水素化ナトリウムの存在下、ヨウ化トリメチルスルホニウムを用いた増炭反応に付し (例えば J. Heterocycl. Chem., 25 巻、1917 頁、1988 年を参照)、化合物 10 とした後、化合物 10 をパラジウムカーボン触媒下で水素化分解して化合物 11 とする。続いて化合物 11 をクロム酸酸化することにより化合物 12 とする。尚、前記リチウム化合物 (Z-Li 又は Ar-Li) は、市販品を使用できるほか、対応するハロゲン誘導体と n-BuLi とを混合することにより容易に調製可能である。

【0138】

製造方法 B

化合物 13 をトリエチルアミン、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、Z-H と反応させ化合物 14 とする。続いて化合物 14 を加水分解することにより化合物 12 とする。ここで Z-H としては、脂肪族複素環又は芳香族複素環を有するものが好ましく、例えばイミダゾール、2-メチルイミダゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、ピラゾール、4-メシルピペラジン-2-オン等が挙げられる。

【0139】

製造方法 C

化合物 15 と $ZMgX$ 又は $Z-Li$ とを、製造方法 A に準じて付加を行い、化合物 16 とする。続いて化合物 16 を加水分解することにより化合物 17 を得る。

【0140】

製造方法 D

化合物 18 をトリエチルアミン等の塩基の存在下、化合物 19 を用いてアシル化反応を行い化合物 20 とする。続いて化合物 20 をカリウム tert-ブトキシド等の塩基で処理して閉環反応を行い、化合物 21 とする。

【0141】

製造方法 E

化合物 22 を水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基の存在下、 $Z-X$ 及び R^1-X (例えばシクロペンチルブロミド、ヨウ化メチル等) を段階的に反応させ化合物 23 とする。続いて化合物 23 を加水分解することにより化合物 24 とする。

【0142】

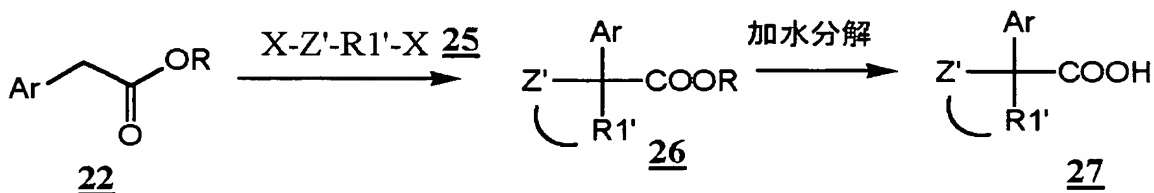
製造方法 F

一方、一般式 [I] で表される化合物において R^1 と Z とが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に 3～6 員環を形成する場合の一般式 [III] で表される化合物は、製造方法 F にて調製可能である。

【0143】

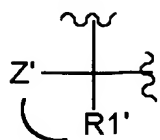
【化 20】

製造方法 F



[式中、 Z' 及び R^1' は、式

【化 2 1】



を形成して、グループ α からなる群から選択される置換基を有していてもよい 3 ~ 6 員の脂肪族炭素環基又は脂肪族複素環基を表す。R は、炭素数 1 ~ 3 の低級アルキル基を表す。X 及び A r は、前記に同じである。]

【0 1 4 4】

市販の化合物 2 2 を水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基の存在下、化合物 2 5 と反応させることにより化合物 2 6 を得る。続いて化合物 2 6 のエステルを加水分解することにより化合物 2 7 とする。ここで化合物 2 5 としては、1, 2-ジブromoエタン、ジ(2-クロロエチル)エーテル、ビス(2-ブromoエチル)カルバミン酸-*t*-ブチルエステル等が挙げられる。

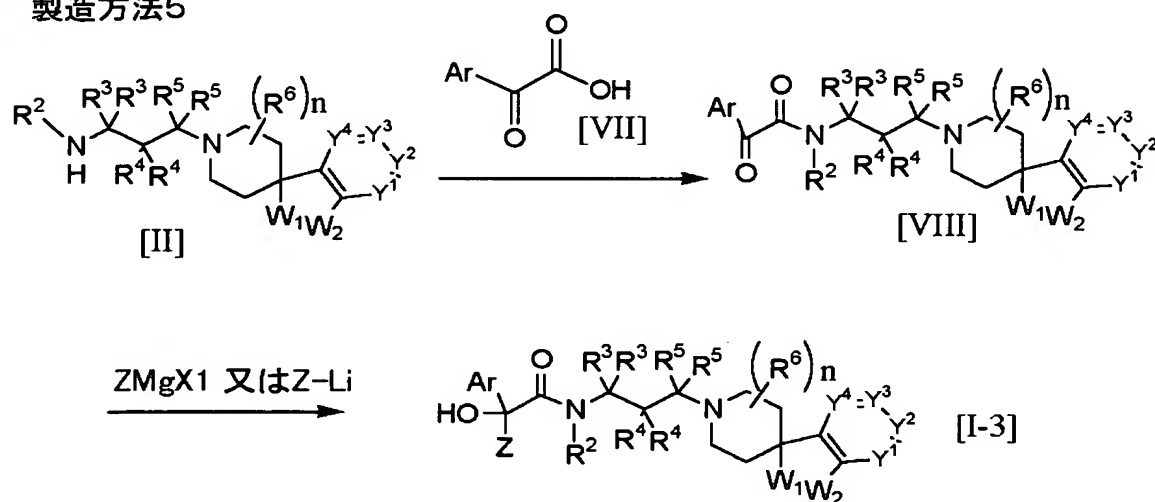
【0 1 4 5】

製造方法 5

一般式 [I] で表される化合物において R¹ が水酸基である一般式 [I-3] で表される化合物は、以下の方法によっても調製可能である。

【化 2 2】

製造方法 5



[式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、W¹、W²、A r、Z、X 1 及び n は、前記に同じである。]

【0146】

即ち、一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [V I I] で表される化合物とを製造方法 1 に準じてアミド化を行い、一般式 [V I I I] で表される化合物とする。続いて一般式 [V I I I] で表される化合物を有機金属試薬である $Z-MgX_1$ 又は $Z-Li$ と反応させることにより一般式 [I-3] で表される化合物とする。一般式 [V I I I] で表される化合物と有機金属試薬との反応は、製造方法 C に準じて行うことが可能である。尚、一般式 [V I I] で表される化合物としては、参考例に記載の化合物が使用できる。

【0147】

上記の各製造方法において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基、水酸基、カルボキシ基、オキシ基、カルボニル基等が存在する場合、当該アミノ基、水酸基、カルボキシ基、オキシ基、カルボニル基は、適宜、アミノ基の保護基、水酸基の保護基、カルボキシ基の保護基又はオキシ基若しくはカルボニル基の保護基で保護した後に製造方法 1 から 5 のいずれかの反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができる。

【0148】

「アミノ基の保護基」としては、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；ベンゾイル基；フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、フルオレニルメトキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；フタロイル基等が挙げられ、特にアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、フタロイル基等が推奨される。

【0149】

「水酸基の保護基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；テトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が推奨される。

【0150】

「カルボキシ基の保護基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；2,2,2-トリクロロエチル基等の低級ハロアルキル基；2-プロペニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、tert-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が推奨される。

【0151】

「オキシ基又はカルボニル基の保護基」としては、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

【0152】

又、保護基の除去方法は、保護基の種類及び一般式 [I] で表される化合物の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法 [プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981年) 参照] 又はそれに準じる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、即ち、例

えば0.01モルから大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モルから大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウムカーボン触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

【0153】

上記方法で得られた化合物は、従来公知の分離手段により容易に単離精製できる。かかる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等が例示できる。

【0154】

本発明の化合物は、その置換基の態様によって光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体、互変異性体及びそれらの混合物をも包含する。

【0155】

一般式〔I〕で表される化合物を含有する医薬組成物

一般式〔I〕で表される化合物、特に一般式〔I-1〕で表される化合物又は一般式〔I-2〕で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、その投与に適する形態に製剤化することにより、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として、特に肥満症の予防剤又は治療剤として供することができる。

【0156】

本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ医薬上許容される担体を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の担体と

しては、製剤分野において従来公知の各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

【0157】

これらの担体と本発明の化合物との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における従来公知の方法に従って調製することができる。尚、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

【0158】

これらの製剤は、本発明の化合物を医薬組成物全体の1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができ、又、医薬上許容される担体を0～99.0重量%、好ましくは40～99.0重量%含有することができる。これらの製剤は、治療上有効な他の化合物、例えば糖尿病治療剤、高血圧治療剤、動脈硬化症治療剤等を含んでいてもよい。

【0159】

本発明の化合物を上記疾患・疾病の予防剤又は治療剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類及び範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あ

たり 0.01~20 mg/kg を 1~数回に分けて、又、非経口投与の場合は、0.002~10 mg/kg を 1~数回に分けて投与するのが好ましい。又、症状によっては予防的に投与することも可能である。

【0160】

【実施例】

以下に、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。尚、実施例で用いた各種試薬は、特に記載しない限り市販品を使用した。尚、マススペクトルはエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) で測定した。

【0161】

参考例 1

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸

(1) 3,4-ジフルオロフェニルグリシン (8.27 g) およびトリエチルアミン (18.5 ml) のジオキサネ-水 (50 ml-50 ml) 溶液に、氷冷下 4-クロロブチリルクロライド (5.3 ml) を滴下した。同温度で 30 分攪拌後、減圧下溶媒を除去し、残渣に希塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた固体をエーテルで洗浄し、2-[(4-クロロブタノイル)アミノ]-2-(3,4-ジフルオロフェニル) 酢酸 (6.22 g) を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 (3.17 g) の THF (35 ml) 溶液に、氷冷下で tert-ブトキシカリウム (2.56 g) を三度に分けて加えた。反応液を氷冷下で 1 時間攪拌後、希塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた固体をエーテルで洗浄し、表題化合物 (2.37 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.82-1.97 (2H, m), 2.26-2.30 (2H, m), 2.94-2.98 (1H, m), 3.47-3.49 (1H, m), 5.64 (1H, s), 7.09-7.

1.5 (1H, m), 7.32-7.47 (1H, m).

【0162】

参考例 2

2-(4-クロロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸

参考例 1-(1) で用いた 3, 4-ジフルオロフェニルグリシンを 4-クロロフェニルグリシンに替え、他は参考例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 1.65-2.10 (2H, m), 2.10-2.40 (2H, m), 2.75-3.00 (1H, m), 3.35-3.60 (1H, m), 5.66 (1H, s), 7.20-7.55 (4H, m).

ESI-MS Found: m/z 253 [M-H] -

【0163】

参考例 3

2-(4-フルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸

参考例 1-(1) で用いた 3, 4-ジフルオロフェニルグリシンを 4-フルオロフェニルグリシンに替え、他は参考例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 1.65-2.10 (2H, m), 2.10-2.45 (2H, m), 2.70-3.00 (1H, m), 3.20-3.70 (1H, m), 5.67 (1H, s), 7.0-7.45 (4H, m).

ESI-MS Found: m/z 236 [M-H] -

【0164】

参考例 4

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピペリジニル)酢酸

参考例 1-(1) で用いた 4-クロロブチリルクロライドを 4-クロロペンタノイルクロライドに替え、他は参考例 1 と同様にして表題化合物を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 1.50-1.8

0 (4 H, m), 2.20-2.40 (2 H, m), 2.80-3.05 (1 H, m), 3.15-3.45 (1 H, m), 5.82 (1 H, s), 7.05-7.25 (1 H, m), 7.30-7.60 (2 H, m).

ESI-MS Found: m/z 268 [M+H] -

【0165】

参考例 5

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1,3-オキサゾラン-3-イル)酢酸

3,4-ジフルオロフェニルグリシン (3.00 g) およびトリエチルアミン (6.7 ml) のジオキサン-水 (15 ml-15 ml) 溶液に、氷冷下 2-クロロエチル クロロホルメート (1.7 ml) を滴下し、同温度で 30 分攪拌後、更に室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣を THF (30 ml) に溶解し、氷冷下で *t*-ブトキシカリウム (4.0 g) を三度に分けて加えた。氷冷下で 30 分間攪拌後、希塩酸を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた固体をヘキサン-エーテルで洗浄し、表題化合物 (1.14 g) を無色結晶として得た。

【0166】

参考例 6

(1) 2-(4-クロロフェニル)-2-シクロペンチル酢酸

4-クロロフェニル酢酸 (5.0 g) を 10% HCl-MeOH 溶液 (50 ml) に溶解し、14 時間加熱還流した。減圧下溶媒を除去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、メチル 2-(4-クロロフェニル)アセテート (5.35 g) を無色油状物質として得た。

(2) 上記化合物 (500 mg) とシクロペンチルブロマイド (0.32 ml) を DMF (3 ml) に溶解し、氷冷下、カリウム *tert*-ブトキシド (395 mg) を加えた。2.5 時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝50／1）で精製して、メチル 2-（4-クロロフェニル）-2-シクロペンチルアセテート（685 mg）を無色油状物質として得た。

（3）上記化合物（262 mg）のメタノール（8 ml）溶液に4 N水酸化ナトリウム水溶液（0.5 ml）を加え、15時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣に2 N塩酸を加え酸性にした後、得られた混合物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し表題化合物（226 mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 , δ ppm）: 0.85–1.08（1 H, m）, 1.20–1.78（6 H, m）, 1.87–2.01（1 H, m）, 2.40–2.60（1 H, m）, 3.27（1 H, d, $J=11.0$ Hz）, 7.16–7.40（4 H, m）, 9.45–10.6（1 H, br）.

【0167】

参考例 7

2-（4-クロロフェニル）-2-シクロペンチルプロピオン酸

（1）ジイソプロピルアミン（0.15 ml）のTHF（2 ml）溶液に -78°C でn-ブチルリチウム（1.5 M-ヘキサン溶液、0.6 ml）を加え、10分間攪拌後、メチル 2-（4-クロロフェニル）-2-シクロペンチルアセテート（200 mg）のTHF（1.5 ml）溶液を滴下した。15分攪拌後、 -35°C まで昇温し、ヨウ化メチル（0.15 ml）を加えた。反応液を 0°C に昇温し1.5時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈し、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝60／1）で精製してメチル 2-（4-クロロフェニル）-2-シクロペンチルプロピオレート（180 mg）を黄色油状物質として得た。

（2）上記化合物を用い参考例 6-（3）と同様にして表題化合物を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.99–1.16 (1 H, m), 1.24–2.67 (6 H, m), 1.51 (3 H, s), 2.77 (1 H, q, $J=8.9$ Hz), 7.20–7.40 (4 H, m), 9.69–11.95 (1 H, br).

【0168】

参考例 8

1-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸

(1) メチル 2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセテート (373 mg) と 1,2-ジブロモエタン (0.17 ml) の DMF (10 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (60% 油状、288 mg) を加えた。2 時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/1) で精製して 1-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロパンカルボキシレート (161 mg) を無色油状物質として得た。

(2) 上記化合物を用い参考例 6 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.22–1.27 (2 H, m), 1.65–1.70 (2 H, m), 7.03–7.18 (3 H, m).

【0169】

参考例 9

1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,2-ジメチル酢酸

参考例 8-(1) で用いた 1,2-ジブロモエタンをヨウ化メチルに替え、他は参考例 8 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.26 (6 H, s), 7.06–7.15 (2 H, m), 7.16–7.26 (1 H, m).

【0170】

参考例 10

1-(3,4-ジフルオロフェニル)-シクロペンタンカルボン酸

参考例 8 - (1) で用いた 1, 2-ジブロモエタンを 1, 4-ジブロモブタンに替え、他は参考例 8 と同様にして表題化合物を得た。

E S I - M S F o u n d : m / z 255 [M-H] -
【0171】

参考例 11

2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ酢酸

(1) エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソアセテート (510 mg) の THF (4 ml) 溶液に、-70℃にてシクロペンチルマグネシウムクロライド (2M-エーテル溶液、1.8 ml) を加え 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/1) で精製し、エチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシアセテート (149 mg) を得た。

(2) 上記化合物を用い参考例 6 - (3) と同様にして表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.14 - 2.14 (10 H, m), 2.71 - 3.10 (1 H, m), 7.00 - 7.90 (4 H, m) .

【0172】

参考例 12

2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - イソプロピル - 2 - ヒドロキシ酢酸

参考例 11 - (1) で用いたシクロペンチルマグネシウムクロライドをイソプロピルマグネシウムクロライドに替え、他は参考例 11 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.68 (3 H, d, $J=6.7$ Hz), 1.04 (3 H, d, $J=6.7$ Hz), 2.44 - 2.70 (1 H, m), 7.34 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.57 (2 H, d, $J=8.7$ Hz) .

【0173】

参考例 13

2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)酢酸
(1) 3-ブロモピリジン (640 mg) のジエチルエーテル (10 ml) 溶液に、-74℃にてn-ブチルリチウム (2.5 M-ヘキサン溶液、1.80 ml) を加えた。同温にて15分間攪拌した後、エチル 2-(4-クロロフェニル)-2-オキソアセテート (960 mg) のジエチルエーテル溶液 (100 ml) を加えた。30分かけて室温まで昇温し、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製して、エチル 2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) アセテート (571 mg) を黄色油状物質として得た。

(2) 上記化合物 (603 mg) のエタノール (12 ml) 溶液に、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、得られた残渣に2 N塩酸を加え酸性にした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、表題化合物 (425 mg) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 7.30-7.50 (5H, m), 7.70 (1H, dd, $J=8.0, 1.5$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=2.3$ Hz) .

【0174】

参考例 14

2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ピロール-1-イル)酢酸

(1) 4-クロロフェニルグリシン (225 mg) を10% HCl-MeOH溶液 (3 ml) に溶解させ6.5時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧下で濃縮し、得られた残渣を乾燥してメチル 2-アミノ-2-(4-クロロフェニル) アセテート・塩酸塩 (282 mg) を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 (121 mg) を酢酸 (2 ml) に溶解後、酢酸ナトリウム (

66 mg) 及び 2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン (80 mg) を加えて、90℃にて加熱した。1. 5時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/1) で精製し、メチル 2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ピロール-1-イル) アセテート (108 mg) を無色油状物質として得た。

(3) 上記化合物を用い、参考例 6-(3) と同様にして表題化合物を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.87 (1H, s), 6.12-6.32 (2H, m), 6.55-6.89 (2H, m), 7.12-7.55 (4H, m).

【0175】

参考例 15

2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸

(1) メチル 2-(4-クロロフェニル) アセテート (1.0 g) の四塩化炭素 (14 ml) 溶液に、N-ブromoサクシイミド (1.05 g) および臭化水素酸 (3 滴) を加えて 2 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=40/1) で精製し、メチル 2-ブromo-2-(4-クロロフェニル) アセテート (1.43 g) を得た。

(2) 水素化ナトリウム (60%油状、100 mg) の THF (6 ml) 懸濁液にピラゾール (170 mg) の THF (4.5 ml) 溶液を -18℃にて加えた。30 分間同温で攪拌後、上記化合物 (650 mg) の THF (4 ml) 溶液を加えた。室温に昇温後、反応液を 24 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ

ン／酢酸エチル＝8／1)で精製し、メチル 2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(232mg)を無色油状物質として得た。

(3) 上記化合物を用い参考例6-(3)と同様にして表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 6.26 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.40 (1H, s), 7.45 (4H, s), 7.49 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$).

【0176】

参考例16

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1(2H)ピリジニル)酢酸

(1) 参考例15-(1)で用いたメチル 2-(4-クロロフェニル)アセテートをメチル 2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセテートに替え、他は参考例15-(1)と同様にしてメチル 2-ブロモ-2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセテートを得た。

(2) 上記化合物(792mg)と2-ヒドロキシピリジン(380mg)のDMF(10ml)溶液に炭酸カリウム(553mg)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加えエーテルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル＝1／1)で精製し、メチル 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1(2H)ピリジニル)アセテート(553mg)を油状物質として得た。

(3) 上記化合物を用い参考例6-(3)と同様にして表題化合物を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.25-6.29 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.64-6.68 (1H, m), 7.10-7.26 (4H, m), 7.40-7.45 (1H, m).

【0177】

参考例 17

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)酢酸

(1) 1H-テトラゾール (350 mg) の THF (5 ml)、DMF (5 ml) 混合溶液に炭酸カリウム (553 mg) を加え室温で 30 分間攪拌した。続いてメチル 2-ブロモ-2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセテート (1.06 g) の THF (2 ml) 溶液を加え 2 時間攪拌後、反応液に水を加えエーテルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、メチル 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)アセテート (507 mg) を油状物質として得た。

(2) 上記化合物を用い参考例 6-(3) と同様にして表題化合物を得た。

【0178】

参考例 18~20

参考例 15-(1) で用いたメチル 2-(4-クロロフェニル)アセテートをメチル 2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセテートに、15-(2) で用いたピラゾールを所望の化合物に対応する原料に替え、他は参考例 15 と同様にして参考例 18~20 の化合物を得た。

【0179】

参考例 18

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)酢酸

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO, δ ppm): 6.86 (1H, s), 7.31-7.70 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.26 (1H, s).

【0180】

参考例 19

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール

－1－イル) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm) : 6.49 (1H, s), 7.25–7.65 (3H, m), 7.99 (1H, s), 8.64 (1H, s).

【0181】

参考例 20

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(4-(メタンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル) 酢酸

ESI-MS Found: m/z 347 [M-H] -

【0182】

参考例 21

2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル) 酢酸

(1) イミダゾール (170 mg) とトリエチルアミン (350 ml) の DMF (1 ml) 溶液に、メチル 2-ブロモ-2-(4-クロロフェニル) アセテート (657 mg) の DMF (3 ml) 溶液を加えた。一晩攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/10) で精製し、メチル 2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル) アセテート (400 mg) を黄色油状物質として得た。

(2) 上記化合物 (381 mg) を 0.32 N 水酸化ナトリウム溶液 (7.0 ml エタノール：水=95：5) に溶解し、2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に 2 N 塩酸を加え酸性にした。得られた混合物にエタノールを加え減圧下で濃縮し、再度、残渣をエタノールに加熱溶解し、不溶物を濾過により除去した。濾液を減圧下濃縮し、表題化合物 (323 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm) : 6.32 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J=0.6$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 7.45 (4H, s), 8.14 (1H, d, $J=0.6$ Hz).

【0183】

参考例 22～23

参考例 21-(1) で用いたメチル 2-(4-クロロフェニル) アセテートをメチル 2-(3, 4-ジフルオロフェニル) アセテートに、そしてイミダゾールを所望の化合物に対応する原料に替え、他は参考例 21と同様にして参考例 22および参考例 23の化合物を得た。

【0184】

参考例 22

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 2.67 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.32-7.77 (5H, m).

【0185】

参考例 23

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 2.15 (3H, s), 6.30 (1H, s), 7.22-7.64 (4H, m), 8.57 (1H, s).

【0186】

参考例 24

2, 2-ビス(6-フルオロ-3-ピリジニル) 酢酸

(1) 5-ブロモ-2-フルオロピリジン (10.24 g) のエーテル (400 ml) 溶液を -78°C に冷却し n -ブチルリチウム (1.55 M-ヘキサン溶液、37.5 ml) を滴下した。15 分間攪拌後、ギ酸メチル (3.6 ml) 及び THF (40 ml) を加えた。5 分間攪拌した後、反応液を硫酸水素カリウムの水溶液に注ぎ込んだ。有機層を分離し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、6-フルオロニコチンアルデヒド (7.23 g) を得た。

(2) 6-フルオロ-3-ピリジニルリチウム溶液 [5-ブロモ-2-フルオロピリジン (1.60 g) のエーテル (80 ml) 溶液を -78℃ に冷却し、n-ブチルリチウム (1.56 M-ヘキサン溶液、5.83 ml) を滴下後 10 分間攪拌し調整した。] に -70℃ で上記化合物 (1.13 g) の THF (40 ml) 溶液を加えた。30 分間攪拌した後、反応液を硫酸水素カリウムの水溶液に注ぎ込んだ。有機層を分離し、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/2-1/2) にて精製し、2, 2-ビス (6-フルオロ-3-ピリジニル) メタノール (1.14 g) を得た。

(3) 上記化合物 (930 mg) のクロロホルム (30 ml) 溶液に二酸化マンガンを (3.64 g) を加え 6 時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、2, 2-ビス (6-フルオロ-3-ピリジニル) ケトン (737 mg) を得た。

(4) 上記化合物 (486 mg) およびヨウ素化トリメチルスルホニウム (901 mg) の DMSO (10 ml) 溶液に水冷下、水素化ナトリウム (60% 油性; 177 mg) を加えた。1 時間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ込み酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-2/1) にて精製し 2, 2-ビス (6-フルオロ-3-ピリジニル) オキシラン (480 mg) を得た。

(5) 上記化合物 (480 mg) をメタノール (5 ml) に溶解し、10% パラジウムカーボン (220 mg) 存在下、1 気圧の水素雰囲気下、2.5 時間攪拌した。パラジウムカーボンを濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) にて精製し 2, 2-ビス (6-フルオロ-3-ピリジニル) -1-エタノール (352 mg) を得た。

(6) 上記化合物 (350 mg) をアセトン (5 ml) に溶解し、氷浴下、ジョーンズ試薬 (5 ml) を加えた。反応液を室温で 45 分攪拌した後、反応液に水およびエーテルを加えた。有機層を分離し水にて洗浄を繰り返し、最後に飽和食

塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物 (175 mg) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 5.07 (1H, s), 6.94–6.97 (2H, m), 7.70–7.83 (2H, m), 8.22 (2H, s).

【0187】

参考例 25

2, 2-ビス (6-メトキシ-3-ピリジル) 酢酸

参考例 24-(1) で用いた 5-ブロモ-2-フルオロピリジンを 5-ブロモ-2-メトキシピリジンに替え、他は参考例 24 と同様にして表題化合物を得た。

ESI-MS Found: m/z 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0188】

参考例 26

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-フェニル酢酸

参考例 24-(2) で用いた 6-フルオロ-3-ピリジニルリチウムをフェニルマグネシウムブロミドに、6-フルオロニコチンアルデヒドを 3, 4-ジフルオロベンズアルデヒドにそれぞれ替え、他は参考例 24-(2)～(6) と同様にして表題化合物を得た。

【0189】

参考例 27

2, 2-ビス (4-フルオロフェニル) 酢酸

参考例 24-(2) で用いた 6-フルオロ-3-ピリジニルリチウムを 4-フルオロフェニルマグネシウムブロミドに、6-フルオロニコチンアルデヒドを 4-フルオロベンズアルデヒドにそれぞれ替え、他は参考例 24-(2)～(6) と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 5.01 (1H, s), 7.00–7.05 (4H, m), 7.26–7.31 (4H, m).

【0190】

参考例 28～32

参考例 24-(2) で用いた 6-フルオロニコチンアルデヒドを所望の化合物に対応する原料に替え、他は参考例 24-(2)～(6) と同様にして参考例 28～32 の化合物を得た。

【0191】

参考例 28

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル) 酢酸
1H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.02 (1H, s), 6.85-7.00 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.70-7.85 (1H, m), 8.18 (1H, s).

ESI-MS Found: m/z 250 [M+H] +

【0192】

参考例 29

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(6-トリフルオロメチル-3-ピリジニル) 酢酸

ESI-MS Found: m/z 301 [M+H] +

【0193】

参考例 30

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-フェニル 酢酸

【0194】

参考例 31

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(4-トルイル) 酢酸

【0195】

参考例 32

2-(2-フルオロ-5-ピリジニル)-2-(2-メトキシ-5-ピリジニル) 酢酸

ESI-MS Found: m/z 263 [M+H] +

【0196】

参考例 33

4-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-ピペリジン

(1) 2-フルオロ-5-ブロモピリジン (7.69 g) のジエチルエーテル (160 ml) 溶液を -78℃ に冷却し、n-ブチルリチウム (1.56 M-ヘキサン溶液、30 ml) を -70℃ 以下で滴下した。15分攪拌した後、tert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート (8.7 g) を加えた。反応液を -35℃ まで昇温し水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、表題化合物 (4.15 g) を得た。濾液をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1) にて精製することにより tert-ブチル 4-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-4-ヒドロキシーテトラヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキシレート (1.25 g) を得た。

(2) 上記化合物 (5.4 g) と 4-ジメチルアミノピリジン (13.4 g) のクロロホルム (150 ml) 溶液に氷浴冷却下、メタンスルホンクロライド (3.53 ml) を加え、室温まで昇温したのち終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルおよびクエン酸水溶液を加え攪拌後、有機層を分離した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し tert-ブチル 4-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキシレート (4.70 g) を得た。

(3) 上記化合物 (4.70 g) の THF (50 ml) 溶液を 10%パラジウムカーボン (500 mg) 存在下、1気圧の水素雰囲気下にて終夜攪拌した。反応液を濾過し、減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し、tert-ブチル 4-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-テトラヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキシレート (4.60 g) を得た。

(4) 上記化合物 (4.6 g) をトリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶解し、室温

で30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し表題化合物(3.0g)を得た。

【0197】

参考例34

スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]

(1) 2,3-ジクロロピリジン(107.3g)及び佛化セシウム(268.2g)をN-メチル-2-ピロリジノン(270ml)に懸濁し、150℃にて23時間攪拌した。放冷後、反応混合物を水に注ぎ、セライト濾過し、得られた濾液をエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた油状残渣を蒸留し、3-クロロ-2-フルオロピリジン(76.14g)を無色油状物質として得た。

沸点: 91-95℃(15mmHg)

(2) ジイソプロピルアミン(97ml)のTHF(1200ml)溶液に-78℃でn-ブチルリチウム(2.66M-ヘキサン溶液、239ml)を加えた。反応液を同温度にて30分間攪拌後、上記化合物(76.14g)のTHF(300ml)溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え、室温まで昇温した後、反応混合物を水に注ぎ、減圧下濃縮した。残渣をエーテルにて抽出後、水層に塩酸を加えpH2に調整し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエーテル-ヘキサンから再結晶し、3-クロロ-2-フルオロイソニコチン酸(55.9g)を得た。

(3) 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(8ml)のTHF(100ml)溶液に-78℃でn-ブチルリチウム(1.56M-ヘキサン溶液、39.1ml)を加えた。同温度にて30分間攪拌後、上記化合物(2.68g)を加え、2.5時間攪拌した。-78℃で反応溶液に1-ベンジル-4-ピペリドン(3.68ml)のTHF(55ml)溶液を滴下し、20分間攪拌した後、室

温まで昇温した。反応混合物に 3 N 塩酸を加え pH 2 に調整し、30 分間攪拌後、4 N 水酸化ナトリウム溶液を加え pH 5 に調整し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝1／50～1／20～1／10）にて精製し、1'-ベンジルスピロ[4-クロロ-5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-3-オン(4.06 g)を得た。

(4) 上記化合物をトルエン(60 ml)に溶解し、-78℃にて水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0 M-ヘキサン溶液、12.6 ml)を加え、30 分間攪拌した。室温まで昇温後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、不溶物を濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘプタンから再結晶し、1'-ベンジルスピロ[4-クロロ-5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-3-オール(2.36 g)を得た。

(5) 上記化合物(10.9 g)のアセトニトリル(400 ml)溶液に、60℃でトリエチルシラン(135 ml)及び三佛化ほう素ジエチルエーテル錯体(35.6 ml)を加え、30 分間攪拌した。放冷後、反応混合物に 3 N 塩酸を加え pH 7 に調整し、減圧下濃縮後、得られた残渣に 5 N 塩酸を加え pH 1 に調整した。2 時間攪拌後、残渣をエーテルにて抽出し、得られた水層に 8 N 水酸化ナトリウム溶液を加え pH 6 に調整後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）にて精製した後、得られた固体をエーテル-ヘキサンから再結晶し、1'-ベンジルスピロ[4-クロロ-5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン](6.67 g)を得た。

(6) 上記化合物をメタノール(150 ml)に懸濁し、20%水酸化パラジウムカーボン(13 g)を加えた後、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物(4.36 g)を白色固

体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , δ ppm) : 2.02–2.07 (2 H, m), 2.15–2.26 (2 H, m), 3.31–3.46 (4 H, m), 5.14 (2 H, s), 7.05 (1 H, t, $J=1.1$ Hz), 8.10 (1 H, s).

【0198】

参考例 35

スピロ [6-フルオロ-5-アザイソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]

(1) 参考例 34-(3) で用いた 3-クロロ-2-フルオロイソニコチン酸を 6-クロロニコチン酸に替え、他は参考例 34-(3) と同様にして 1'-ベンジルスピロ [6-クロロ-5-アザイソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン] -3-オンを得た。

(2) 上記化合物 (2.76 g) 及び、佛化カリウム (2.05 g) を DMSO (42 ml) に懸濁し、140℃にて14時間攪拌した。放冷後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し、1'-ベンジルスピロ [6-フルオロ-5-アザイソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン] -3-オン (2.06 g) を得た。

(3) 参考例 32-(4) で用いた 1'-ベンジルスピロ [4-クロロ-5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン] -3-オンを上記化合物に替えた他は参考例 32-(4) ~ (6) と同様にして表題化合物を得た。

【0199】

実施例 1

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド

(1) スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩 (50 mg) の DMF (1.5 ml) 溶液に炭酸カリウム (85 mg)、ヨウ化カリウム (3 mg) 及び N-(3-ブロモプロピル) フタルイミド (55 mg) を順次加え、80℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して 2-(3-スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン-1-イル] プロピル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオン (53 mg) を淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 (1.57 g) のエタノール (2 ml) 溶液にヒドラジン 1 水和物 (0.033 ml) を加え、4時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮した。固体を濾別し、四塩化炭素で洗浄後、濾液を減圧下濃縮して 3-スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン-1-イル]-プロパンアミン (39 mg) を淡黄色油状物質として得た。

(3) 上記化合物の DMF (1.5 ml) 溶液に 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸 (33 mg)、H o B t 1 水和物 (30 mg)、炭酸水素ナトリウム (43 mg) および E D C 1 (37 mg) を順次加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-酢酸エチル=15/85) で精製して、表題化合物 (20 mg) を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.55-2.11 (8H, m), 2.28-2.55 (6H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 2.85-2.91 (1H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 3.35-3.51 (2H, m), 3.73-3.81 (1H, m), 5.00 (2H, s), 5.77 (1H, s), 6.88-7.00 (2H, m), 7.11-7.33 (4H, m), 7.86 (1H, br s).

ESI-MS Found: m/z 502 $[M+H]^+$

【0200】

実施例 2～8

実施例 1-(1) で用いたスピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩、実施例 1-(3) で用いた 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸を、それぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 1 と同様にして実施例 2～8 の化合物を得た。

【0201】

実施例 2

2, 2-ビス (4-クロロフェニル) -N-[3-(2, 3-ジヒドロスピロ [1H-インダン-1, 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド
1H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.51-1.59 (2H, m), 1.66-1.83 (4H, m), 1.91 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.07-2.16 (2H, m), 2.45 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.79-2.93 (4H, m), 3.39-3.44 (2H, m), 4.76 (1H, s), 7.12-7.39 (13H, m).

ESI-MS Found: m/z 507 $[M+H]^+$

【0202】

実施例 3

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド
1H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.65-2.17 (10H, m), 2.40-2.60 (6H, m), 2.98-3.08 (1H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.71-3.80 (2H, m), 5.05 (1H, s), 5.76 (1H, s), 7.13-7.31 (7H, m), 7.92 (1H, s).

ESI-MS Found: m/z 484 $[M+H]^+$

【0203】

実施例 4

2- (4-クロロフェニル) -2- (2-オキソ-1-ピロリジニル) -N- [3- (スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 482 [M+H] +

【0204】

実施例 5

2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2- (2-オキソ-1-ピロリジニル) -N- [3- (スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 474 [M+H] +

【0205】

実施例 6

2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2- (2-オキソ-1-ピロリジニル) -N- [3- (スピロ [5-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 502 [M+H] +

【0206】

実施例 7

2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2- (2-オキソ-1-ピロリジニル) -N- [3- (4- (6-フルオロ-3-ピリジニル) ピペリジン) -1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 475 [M+H] +

【0207】

実施例 8

2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2- (2-オキソ-1-ピペリジニル) -N- [3- (スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.42–3.10 (1.5 H, m), 3.10–3.76 (2 H, m), 5.06 (2 H, s), 7.00–7.50 (10 H, m), 7.63–7.78 (1 H, m), 8.42–8.74 (2 H, m).

ESI-MS Found: m/z 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0208】

実施例 9

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

(1) tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルカルバメート (12.0 g) 及びトリエチルアミン (11.5 ml) の酢酸エチル (300 ml) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロリド (5.4 ml) を加えた。2時間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、3-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]プロピルメタンスルホネート (14.8 g) を油状物質として得た。

(2) 上記化合物 (5.00 g) の DMF (50 ml) 溶液にスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩 (4.22 g)、炭酸カリウム (12.92 g) 及びヨウ化カリウム (310 mg) を順次加え、80℃にて18時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル=1/9) で精製して tert-ブチル N-メチル-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]カルバメート (4.71 g) を淡黄色油状物質として得た。

(3) 上記化合物 (4.58 g) の酢酸エチル (40 ml) 溶液に 4N-塩酸/酢酸エチル溶液 (30 ml) を加え、室温で18時間攪拌した。析出した固体を濾取後、エーテルで洗浄し N-メチル-3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(

3 H), 4'-ピペリジン]-1-イル)-1-プロパンアミン・2塩酸塩 (3.22 g) を白色粉末として得た。

(4) 実施例 1-(3) で用いた 3-スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン-1-イル]-プロパンアミンを上記化合物に替え、実施例 1-(3) と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.70-2.10 (8 H, m), 2.25-2.46 (6 H, m), 2.65-2.90 (3 H, m), 2.91 (3 H x 1/2, s), 2.99 (3 H x 1/2, s), 3.20-3.55 (2 H, m), 3.86-3.92 (6 H, m), 5.05 (2 H x 1/2, s), 5.06 (2 H x 1/2, s), 6.11 (1 H x 1/2, s), 6.25 (1 H x 1/2, s), 7.02-7.27 (7 H, m).

ESI-MS Found: m/z 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0209】

実施例 10~29

実施例 9-(4) で用いた 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸を所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 9-(4) と同様にして実施例 10~29 の化合物を得た。

【0210】

実施例 10

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル)-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.74-2.31 (6 H, m), 2.25-2.50 (4 H, m), 2.62-3.19 (3 H, m), 3.30-3.55 (2 H, m), 4.18-4.40 (3 H, m), 5.05 (1 H, s), 5.06 (1 H, s), 5.86 (1 H x 1/2, s), 6.03 (1 H x 1/2, s), 7.13-7.31 (7 H, m).

ESI-MS Found: m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0211】

実施例 11

2-(4-クロロフェニル)-2-シクロペンチル-N-メチル-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.89-2.23 (16H, m), 2.30-3.00 (7H, m), 3.08-3.50 (4H, m), 4.73-5.60 (2H, m), 6.82-7.45 (8H, m).

ESI-MS Found: m/z 481 [M+H] +

【0212】

実施例 12

2-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-(1H-ピロール-1-イル)-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.50-2.10 (6H, m), 2.25-2.51 (4H, m), 2.68-3.05 (2H, m), 2.96 (3H x 1/2, s), 3.01 (3H x 1/2, s), 3.30-3.40 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.01 (1H x 1/2, s), 6.18-6.25 (2H, m), 6.39 (1H x 1/2, s), 6.67-6.76 (2H, m), 7.05-7.39 (8H, m).

ESI-MS Found: m/z 478 [M+H] +

【0213】

実施例 13

2-(4-クロロフェニル)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-N-メチル-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.00-4.13 (27H, m), 5.06 (2H, s), 6.98-7.72 (8H, m).

ESI-MS Found: m/z 497 [M+H] +

【0214】

実施例 14

2-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-(1H-ピラゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.59-2.10 (6H, m), 2.28-2.51 (4H, m), 2.69-2.95 (2H, m), 2.98 (3H x 1/2, s), 3.02 (3H x 1/2, s), 3.20-3.65 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.25-6.30 (1H, s), 6.48 (1H x 1/2, s), 6.84 (1H x 1/2, s), 7.09-7.45 (9H, m), 7.51-7.58 (1H, m).

ESI-MS Found: m/z 479 [M+H] +

【0215】

実施例 15

2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-イソプロピル-N-メチル-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.55-3.02 (25H, m), 5.08 (2H, s), 7.10-7.58 (8H, m).

ESI-MS Found: m/z 471 [M+H] +

【0216】

実施例 16

2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N-メチル-2-(3-ピリジル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.42-3.10 (15H, m), 3.10-3.76 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.00-7.50 (10H, m), 7.63-7.78 (1H, m), 8.42-8.74 (2H, m).

【0217】

実施例 17

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.43-3.65 (20H, m), 5.06 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.87 (1H x 1/2, s), 7.10-7.40 (6H, m), 7.44 (1H x 1/2, s), 7.67 (1H, d, $J=20\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$).

ESI-MS Found: m/z 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0218】

実施例 18

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.43-3.65 (20H, m), 5.06 (1H, s), 5.070 (1H, s), 6.87 (1H x 1/2, s), 7.10-7.40 (6H, m), 7.44 (1H x 1/2, s), 7.67 (1H, d, $J=20\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$).

ESI-MS Found: m/z 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0219】

実施例 19

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-フェニル-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.67-2.01 (6H, m), 2.32-2.44 (4H, m), 2.73-2.85 (2H, m)

), 2.99 (1H x 1/2, s), 3.00 (1H x 1/2, s), 3.29-3.57 (2H, m), 5.07 (2H, s), 5.14 (1H x 1/2, s), 5.35 (1H x 1/2, s), 6.92-6.96 (1H, m), 7.03-7.14 (3H, m), 7.15-7.37 (8H, m).

ESI-MS Found: m/z 491 [M+H] +

【0220】

実施例 20

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.55-3.66 (1.8H, m), 5.07 (1H, s), 5.08 (1H, s), 6.45 (1H x 1/2, s), 7.05 (1H x 1/2, s), 7.10-7.42 (6H, m), 7.90 (1/2H, s), 7.94 (1/2H, s), 8.20 (1H, s).

ESI-MS Found: m/z 482 [M+H] +

【0221】

実施例 21

2-(4-クロロフェニル)-2-シクロペンチル-2-メチル-N-メチル-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 495 [M+H] +

【0222】

実施例 22

2-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 496 [M+H] +

【0223】

実施例 23

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 480 [M+H] +

【0224】

実施例 24

2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-メチル-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 479 [M+H] +

【0225】

実施例 25

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 495 [M+H] +

【0226】

実施例 26

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 495 [M+H] +

【0227】

実施例 27

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(4-(メタンシルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル)-N-メチル-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 591 [M+H] +

【0228】

実施例 28

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.8-3.2 (13H, m), 2.97 (3H x 1/2, s), 3.00 (3H x 1/2, s), 3.4-3.7 (2H, m), 5.05 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.85 (1H x 1/2, m), 7.04-7.13 (1H, m), 7.18-7.35 (5H, m), 7.41-7.51 (1H, m), 7.74 (1H x 1/2, s), 8.50 (1H x 1/2, s), 8.52 (1H x 1/2, s).

ESI-MS Found: m/z 483 [M+H]⁺

【0229】

実施例 29

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1(2H)ピリジニル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.7-2.1 (6H, m), 2.38-2.50 (4H, m), 2.70-3.02 (2H, m), 3.05 (3H x 1/2, s), 3.08 (3H x 1/2, s), 3.40-3.45 (1H, m), 3.52-3.53 (1H, m), 5.04 (1H, s), 5.05 (1H, s), 6.09-6.13 (1H, m), 6.53-6.57 (1H, m), 7.09-7.34 (10H, m)

ESI-MS Found: m/z 508 [M+H]⁺

【0230】

実施例 30~42

実施例 9-(2) で用いたスピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]・塩酸塩を所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 30~42 の化合物を得た。

【0231】

実施例 30

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[7-フルオロイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.56-2.49 (14H, m), 2.66-3.08 (3H, m), 2.90 (3H x 1/2, s), 2.98 (3H x 1/2, s), 3.40-3.51 (2H, m), 3.84-3.91 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.11 (1H x 1/2, s), 6.24 (1H x 1/2, s), 6.88-6.98 (2H, m), 7.04-7.26 (4H, m).

ESI-MS Found: m/z 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0232】

実施例 31

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.60-3.60 (23H, m), 3.38-3.95 (1H, m), 6.12 (1H x 1/2, s), 6.23 (1H x 1/2, s), 6.94-7.26 (7H, m).

ESI-MS Found: m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0233】

実施例 32

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.55-2.15 (8H, m), 2.20-2.60 (6H, m), 2.60-3.05 (6H, m), 3.15-3.60 (2H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 4.

9.5-10.5 (2H, m), 6.05-6.20 (1H, m), 6.75-7.25 (6H, m).

ESI-MS Found: m/z 516 [M+H] +

【0234】

実施例 33

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[5-フルオロイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.55-2.15 (8H, m), 2.20-2.55 (6H, m), 2.60-3.05 (6H, m), 3.15-4.00 (3H, m), 4.95-5.05 (2H, m), 6.00-6.20 (1H, m), 6.85-7.25 (6H, m).

ESI-MS Found: m/z 516 [M+H] +

【0235】

実施例 34

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[4-フルオロイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.63-2.07 (8H, m), 2.31-2.48 (6H, m), 2.60-2.99 (3H, m), 2.88 (3H x 1/2, s), 2.90 (3H x 1/2, s), 3.21-3.52 (2H, m), 3.86-3.91 (1H, m), 5.10 (1H, s), 5.11 (1H, s), 6.11 (1H x 1/2, s), 6.25 (1H x 1/2, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 7.14-7.26 (3H, m).

ESI-MS Found: m/z 516 [M+H] +

【0236】

実施例 35

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジ

ニル) -N-[3-(スピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-
ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.64-3.55 (2H, m), 3.85-3.94 (1H, m), 5.04 (1H x 1/2, s), 5.05 (1H x 1/2, s), 6.12 (1H x 1/2, s), 6.27 (1H x 1/2, s), 7.03-7.07 (1H, m), 7.13-7.23 (3H, m), 8.43 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=5.0$ Hz).

ESI-MS Found: m/z 499 [M+H]⁺

【0237】

実施例 36

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.62-3.53 (2H, m), 3.84-4.00 (1H, m), 5.01 (1H x 1/2, s), 5.02 (1H x 1/2, s), 6.11 (1H x 1/2, s), 6.27 (1H x 1/2, s), 6.75 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.03-7.06 (1H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J=2.9$ Hz).

ESI-MS Found: m/z 517 [M+H]⁺

【0238】

実施例 37

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(2,3-ジヒドロスピロ[1H-インデン-1,4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 496 [M+H]⁺

【0239】

実施例 38

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[6-フルオロ-5-アザイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 517 [M+H] +

【0240】

実施例 39

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 488 [M+H] +

【0241】

実施例 40

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 488 [M+H] +

【0242】

実施例 41

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(4-(6-フルオロ-3-ピリジニル)ピペリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 489 [M+H] +

【0243】

実施例 42

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 470 [M+H] +

【0244】

実施例 43～45

実施例 9-(2) で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を所望の化合物に対応する原料に、実施例 9-(4) で用いた 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸を 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) 酢酸にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 43～45 の化合物を得た。

【0245】

実施例 43

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド
1H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.67-2.03 (6H, m), 2.29-2.52 (7H, m), 2.67-3.13 (5H, m), 3.20-3.62 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.01 (1H x 1/2, s), 6.20 (1H x 1/2, s), 6.70-7.35 (8H, m).

ESI-MS Found: m/z 513 [M+H]⁺

【0246】

実施例 44

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ [5-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 513 [M+H]⁺

【0247】

実施例 45

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ [5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセト

アミド

E S I - M S F o u n d : m / z 514 [M+H] +

【0248】

実施例 46～54

実施例 9 - (2) で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩をスピロ [5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] に、実施例 9 - (4) で用いた 2 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 2 - (2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸を所望の化合物に対応する原料にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 46～54 の化合物を得た。

【0249】

実施例 46

2 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 2, 2-ジメチル-N-メチル-N- [3 - (スピロ [5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1-イル) プロピル] アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 462 [M+H] +

【0250】

実施例 47

2 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - N-メチル-2 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - N- [3 - (スピロ [5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1-イル) プロピル] アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 501 [M+H] +

【0251】

実施例 48

2, 2-ビス (6-フルオロ-3-ピリジニル) - N-メチル-N- [3 - (スピロ [5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1-イル) プロピル] アセトアミド

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.76-1.85 (

4 H, m), 1.93-1.98 (2 H, m), 2.38-2.42 (4 H, m), 2.7-2.9 (2 H, m), 3.02 (3 H x 2/5, s), 3.07 (3 H x 3/5, s), 3.39-3.51 (2 H, m), 5.03 (2 H, s), 5.22 (1 H x 3/5, s), 5.40 (1 H x 2/5, s), 6.77 (1 H, s), 6.94 (2 H, dd, J=8.4 Hz, 2.9 Hz), 7.7-7.81 (2 H, m), 7.97 (1 H, s), 8.11 (2 H, s).

ESI-MS Found: m/z 512 [M+H] +

【0252】

実施例 49

N-メチル-2,2-ビス(6-メトキシ-3-ピリジニル)-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.74-1.99 (6 H, m), 2.37-2.42 (4 H, m), 2.75-2.86 (2 H, m), 3.00 (3/2 H, s), 3.04 (3/2 H, s), 3.39-3.49 (2 H, m), 3.91 (6 H, s), 5.04 (2 H, brd, J=2.8 Hz), 5.05 (1/2 H, s), 5.22 (1/2 H, s), 6.71 (2 H, d, J=8.4 Hz), 6.77 (1 H, brs), 7.51-7.57 (2 H, m), 7.97-8.02 (3 H, m).

ESI-MS Found: m/z 562 [M+H] +

【0253】

実施例 50

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 511 [M+H] +

【0254】

実施例 51

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-N-メチル-2-(6-トリフルオロ

メチル-3-ピリジニル)-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.75-2.05 (6H, m), 2.39-2.44 (4H, m), 2.74-2.85 (2H, m), 3.03 (3/2H, s), 3.09 (3/2H, s), 3.37-3.52 (2H, m), 5.04 (2H, brs), 5.31 (1/2H, s), 5.50 (1/2H, s), 6.77 (1H, brs), 6.96 (1H, dd, $J=8.8\text{ Hz}$, $J=2.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.76-7.86 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.62 (1H, s).

ESI-MS Found: m/z 562 [M+H] +

【0255】

実施例 5 2

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-N-メチル-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 524 [M+H] +

【0256】

実施例 5 3

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(4-トルイル)-N-メチル-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 507 [M+H] +

【0257】

実施例 5 4

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-N-メチル-2-フェニル-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 4 9 3 [M+H] +

【0258】

実施例 55～56

実施例 9 - (2) で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を 4 - (3 - (プロピオニルアミノ) フェニル) - 1 - ピペリジン (この化合物は、WO 02/06245 に準じて合成した。) に、実施例 9 - (4) で用いた 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - オキソ-1 - ピロリジニル) 酢酸を所望の化合物に対応する原料にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 55～56 の化合物を得た。

【0259】

実施例 55

2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - N - メチル - N - [3 - (4 - (3 - (プロピオニルアミノ) フェニル) - 1 - ピペリジニル) プロピル] アセトアミド

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.24 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.52 (6H, s), 1.82 - 2.12 (8H, m), 2.36 - 2.53 (8H, m), 2.7 - 3.0 (2H, brs), 3.0 - 3.2 (1H, brs), 3.3 - 3.5 (1H, brs), 6.93 - 6.95 (2H, m), 7.00 - 7.08 (1H, m), 7.10 - 7.16 (1H, m), 7.19 - 7.24 (1H, m), 7.24 - 7.4 (3H, m).

E S I - M S F o u n d : m / z 4 8 6 [M+H] +

【0260】

実施例 56

2, 2 - ビス (6 - フルオロ-3 - ピリジニル) - N - メチル - N - [3 - (4 - (3 - (プロピオニルアミノ) フェニル) - 1 - ピペリジニル) プロピル] アセトアミド

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.22 - 1.26 (3H, m), 1.68 - 2.11 (8H, m), 2.36 - 2.53 (5H, m), 2.94 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.01 (1.5H, s), 3

. 07 (1.5 H, s), 3.00-3.08 (1 H, m), 3.38-3.51 (2 H, m), 5.23 (1 H, s), 5.54 (1 H, s), 6.89-6.95 (3 H, m), 7.19-7.53 (4 H, m), 7.72-7.80 (2 H, m), 8.09-8.12 (2 H, m).

ESI-MS Found: m/z 536 [M+H] +

【0261】

実施例 57~58

実施例 9-(2) で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩をスピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン] に、実施例 9-(4) で用いた 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸を所望の化合物に対応する原料にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 57~58 の化合物を得た。

【0262】

実施例 57

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル)-N-[3-(スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 518 [M+H] +

【0263】

実施例 58

2, 2-ビス (6-フルオロ-3-ピリジニル)-N-メチル-N-[3-(スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 511 [M+H] +

【0264】

実施例 59

2, 2-ビス (4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-[3-(4-(6-フルオロ-3-ピリジニル) ピペリジン-1-イル) プロピル] アセトアミド

実施例 9-(2) で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を 4-(6-フルオロ-3-ピリジニル) ピペリジンに、実施例 9-(4) で用いた 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸を 2, 2-ビス (4-フルオロフェニル) 酢酸にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして表題化合物を得た。

E S I - M S F o u n d : m / z 482 [M+H] +

【0265】

実施例 60~61

実施例 9-(2) で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を所望の化合物に対応する原料に、実施例 9-(4) で用いた 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸を 2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル) 酢酸にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 60~61 の化合物を得た。

【0266】

実施例 60

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-[3-(スピロ [6-フルオロ-5-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 511 [M+H] +

【0267】

実施例 61

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-[3-(スピロ [6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 493 [M+H] +

【0268】

実施例 62~63

実施例 9-(1) で用いたtert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)-

N-メチル カーバメート tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)-
N-エチル カーバメートに、実施例 9-(2) で用いたスピロ [イソベンゾフ
ラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を所望の化合物に対応する原料
にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 62~63 の化合物を得た。

【0269】

実施例 62

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-エチル-2-(2-オキソ-1-ピ
ロリジニル)-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピ
ペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 512 [M+H] +

【0270】

実施例 63

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-エチル-2-(2-オキソ-1-ピ
ロリジニル)-N-[3-(4-(6-フルオロ-3-ピリジニル) ピペリジン
-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 503 [M+H] +

【0271】

実施例 64~65

実施例 9-(1) で用いた tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)-
N-メチル カーバメートを所望の化合物に対応する原料に、実施例 9-(2)
で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩
をスピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] に
それぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 64~65 の化合物を得た。

【0272】

実施例 64

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)
-N-プロピル-N-[3-(スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3
H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 544 [M+H] +

【0273】

実施例 65

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-イソプロピル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 544 [M+H] +

【0274】

実施例 66

2,2-ビス(6-フルオロ-3-ピリジニル)-N-エチル-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

実施例 9-(1) で用いた tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチル カバメートを tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-エチル カバメートに、実施例 9-(2) で用いたスピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]・塩酸塩をスピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]に、実施例 9-(4) で用いた 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸を 2,2-ビス(6-フルオロ-3-ピリジニル)酢酸にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして表題化合物を得た。

E S I - M S F o u n d : m / z 526 [M+H] +

【0275】

実施例 67~72

実施例 9-(1) で用いた tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチル カバメートを tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-エチル カバメートに、実施例 9-(2) で用いたスピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]・塩酸塩をスピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]に、実施例 9-(4) で用いた 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸を所望の化合物に対応する原料にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実

施例 67～72 の化合物を得た。

【0276】

実施例 67

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-エチル-2-(4-(メタンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル)-N-[3-(スピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.19 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.77-2.04 (4H, m), 2.36-2.53 (4H, m), 2.50 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.7-2.8 (0.5H, m), 2.86 (3H, s), 2.89-2.96 (2.5H, m), 3.19-3.25 (3H, m), 3.41-3.43 (1H, m), 3.52-3.77 (2H, m), 3.89 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 4.14 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 5.01 (1H, s), 5.03 (1H, s), 6.54 (0.5H, s), 6.59 (0.5H, s), 6.81-6.85 (1H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 7.06-7.08 (1H, m), 7.12-7.27 (3H, m).

ESI-MS Found: m/z 623 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0277】

実施例 68

1-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-エチル-N-[3-(スピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]シクロペンタンカルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.73 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 1.11 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 1.30-1.45 (1H, m), 1.6-2.1 (12H, m), 2.20-2.70 (6H, m), 2.90-3.10 (3H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.80-6.9 (1H, m), 6.93-6.98 (2H, m), 7.00-7.15 (3H, m).

E S I - M S F o u n d : m / z 5 0 1 [M+H] +

【0278】

実施例 69

2, 2-ビス (6-フルオロ-3-ピリジニル) -N-エチル-N- [3- (スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 5 2 5 [M+H] +

【0279】

実施例 70

1- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-エチル-N- [3- (スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] シクロプロパンカルボキサミド

E S I - M S F o u n d : m / z 4 7 3 [M+H] +

【0280】

実施例 71

2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2, 2-ジメチル-N-エチル-N- [3- (スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 4 7 5 [M+H] +

【0281】

実施例 72

2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-エチル-2- (2-オキソ-1-ピロリジニル) -N- [3- (スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 5 3 0 [M+H] +

【0282】

実施例 73

2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-2- (2-オキソ-1-ピロリジニル) -N- [2-ヒドロキシ-3- (スピロ [イソベンゾフラン-1 (

3 H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

(1) tert-ブチル N-メチル-N-(2-オキシラニルメチル) カルバメート (300 mg) の DMF (3 ml) 溶液にスピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩 (362 mg) 及び炭酸カリウム (332 mg) を加え 100℃ にて 18 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/20) で精製して、tert-ブチル N-メチル-N-[2-ヒドロキシ-3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] カルバメート (578 mg) を淡黄色油状物質として得た。

(2) 上記化合物 (326 mg) をトリフルオロ酢酸に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。減圧下濃縮後、反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し 2-ヒドロキシ-N-メチル-3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロパンアミン (208 mg) を淡黄色油状物質として得た。

(3) 上記化合物を用い実施例 1-(3) と同様にして表題化合物を得た。

E S I - M S F o u n d : m / z 514 [M+H] +

【0283】

実施例 74

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]-1-イル) ブチル] アセトアミド

(1) スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩 (2.80 g) と 2-(3-オキソブチル)-1H-イソインドール-1,3(2 H)-ジオン (2.0 g) の THF-メタノール (1:1 v/v, 40 ml) 溶液に 0.3 M 水素化シアノホウ素ナトリウム-1/2 塩化亜鉛メタノール溶液 (44 ml) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた固体を少量のメタノールで洗浄し、2-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン-1-イル]ブチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(578mg)を白色固体として得た。

(2) 上記化合物(3.0g)から実施例1-(2)と同様にして得られた3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)ブタンアミンをジオキサン(20ml)、水(20ml)に溶解した。トリエチルアミン(2ml)を加え、氷冷下クロロ炭酸エチル(0.84ml)を滴下した。室温にて15時間攪拌後、減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製してエチル N-メチル-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)ブチル]カルバメート(1.09g)を無色油状物質として得た。

(3) 上記化合物(1.09g)のジオキサン(10ml)溶液にリチウムアルミニウムヒドريد(360mg)を加え12時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、THF(50ml)及び2N-水酸化ナトリウムを加え5時間攪拌した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物(900mg)を無色油状物質として得た。

(4) 上記化合物を用い実施例1-(3)と同様にして表題化合物を得た。

ESI-MS Found: m/z 512 [M+H]⁺

【0284】

実施例75

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)ブチル]アセトアミド

実施例74-(1)で用いたスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩をスピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H),

4'-ピペリジン]・塩酸塩に替え、他は実施例74と同様にして表題化合物を得た。

E S I - M S F o u n d : m / z 530 [M+H] +
【0285】

実施例76

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[2-フルオロ-3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

(1) 2-(2-オキシラニルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(112mg)とスピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン](105mg)のDMF(3ml)溶液を90℃にて18時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加えエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)で精製して、2-(2-ヒドロキシ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン-1-イル]プロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(124mg)を無色アモルファスとして得た。

(2) 上記化合物を用い実施例1-(2)と同様にして2-ヒドロキシ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン-1-イル]プロパンアミンを得た。

(3) 実施例74-(2)で用いたクロロ炭酸エチルをジ-tert-ブチルカーボネートに替え、他は実施例74-(2)と同様にしてtert-ブチル N-[2-ヒドロキシ-3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]カルバメートを得た。

(4) 上記化合物(210mg)とピリジン(0.25ml)のジクロロメタン(5ml)溶液に氷冷下ジエチルアミノスルファトリフルオリド(0.16ml)を滴下した。2時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸

エチル／ヘキサン＝1／1)で精製してtert-ブチル N-[2-フルオロ-3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]カルバメート(50mg)を得た。

(5) 上記化合物(50mg)をトリフルオロ酢酸(1ml)に溶解し、室温で30分間攪拌した。減圧下濃縮後、反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し2-フルオロ-3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロパンアミン(34mg)を淡黄色油状物質として得た。

(6) 上記化合物を用い実施例1-(3)と同様にして表題化合物を得た。

ESI-MS Found: m/z 502 [M+H]⁺

【0286】

実施例77

2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N-メチル-2-(2-チアゾリル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

(1) N-メチル-3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)-1-プロパンアミン(260mg)のDMF(2ml)溶液に2-(4-クロロフェニル)-2-オキソ酢酸(224mg)、HOBt(18.5mg)、EDC1(242mg)及び炭酸水素ナトリウム(215mg)を加え、20時間攪拌した。反応液を水に希釈し、ジエチルエーテルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール／クロロホルム＝1／10)で精製して、2-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-オキソ-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド(270mg)を黄色油状物質として得た。

(2) 2-ブロモチアゾール(52mg)のジエチルエーテル(2ml)溶液に-78℃にて1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(0.18ml)を加

えた。同温にて15分間攪拌した後、上記化合物(80mg)のジエチルエーテル溶液(2ml)を加え室温まで昇温した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をプレパラティブTLC(メタノール/クロロホルム=1/20)で精製し、表題化合物(34.6mg)を褐色油状物質として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z 512 [M+H] +

【0287】

実施例 78

2-(4-クロロフェニル)-2-(6-フルオロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-N-メチル-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

実施例77-(2)で用いた2-ブロモチアゾールを5-ブロモ-2-フルオロピリジンに替え、他は実施例77と同様にして表題化合物を得た。

E S I - M S F o u n d : m / z 524 [M+H] +

【0288】

実施例 79

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-2-ヒドロキシ-N-メチル-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

(1) 実施例77-(1)で用いたメチル 2-(4-クロロフェニル)-2-オキソ酢酸を2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-オキソ酢酸に替え、他は実施例77-(1)と同様にして2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-オキソ-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミドを得た。

(2) 2-フルオロ-4-ヨードピリジン(64mg)のTHF(2ml)溶液に-40℃で2M-イソプロピルマグネシウムクロライド エーテル溶液(0.15ml)を加えた。30分攪拌後、上記化合物(100mg)のTHF溶液(2ml)を加え、30分間攪拌した。室温に昇温後、飽和塩化アンモニウム水溶

液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をプレパラティブTLC（メタノール／クロロホルム＝1／10）で精製し、表題化合物（48mg）を無色油状物質として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z 526 [M+H] ++

【0289】

実施例 80

2-（3, 4-ジフルオロフェニル）-2-（2-ピラジニル）-2-ヒドロキシ-N-メチル-N-〔3-（スピロ〔イソベンゾフラン-1（3H）, 4'-ピペリジン〕-1-イル）プロピル〕アセトアミド

2-ヨードピラジン（52.0mg、0.253mmol）のTHF（1ml）溶液に、0℃でn-ブチルマグネシウムクロライド（2M-エーテル溶液、0.11ml）を加え30分間攪拌した。続いて2-（3, 4-ジフルオロフェニル）-N-メチル-2-オキソ-N-〔3-（スピロ〔イソベンゾフラン-1（3H）, 4'-ピペリジン〕-1-イル）プロピル〕アセトアミド（102mg）のTHF溶液（2ml）を加え1.5時間攪拌後、室温に昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をプレパラティブTLC（メタノール／クロロホルム＝1／10）で精製し、表題化合物（25mg）を得た。

¹H-NMR（300MHz, CDCl₃, δ ppm）: 1.62-3.89（1.8H, m）, 5.07（2H, s）, 6.60-7.50（7H, m）, 8.29-8.53（2H, m）, 8.70（1H, s）.

E S I - M S F o u n d : m / z 509 [M+H] +

【0290】

実施例 81～83

実施例 77-（1）で用いたメチル 2-（4-クロロフェニル）-2-オキソ酢酸を2-（3, 4-ジフルオロフェニル）-2-オキソ酢酸に、N-メチル-3-（スピロ〔イソベンゾフラン-1（3H）, 4'-ピペリジン〕-1-イ

ル) - 1-プロパンアミンを所望の化合物に対応する原料に、及び実施例 77 - (2) で用いた 2-ブロモチアゾールを 5-ブロモ-2-フルオロピリジンにそれぞれ替え、他は実施例 77 と同様にして実施例 81 ~ 83 の化合物を得た。

【0291】

実施例 81

2 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6-フルオロ-3-ピリジニル) - N-メチル-N- [3 - (4 - (6-フルオロ-3-ピリジニル) ピペリジン) - 1-イル) プロピル] アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 517 [M+H] +

【0292】

実施例 82

2 - (6-フルオロ-3-ピリジニル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - N-メチル-N- [3 - (スピロ [6-フルオロ-5-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1-イル) プロピル] アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 515 [M+H] +

【0293】

実施例 83

2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2 - (6-フルオロ-3-ピリジニル) - 2 - ヒドロキシ - N-メチル-N- [3 - (スピロ [6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1-イル) プロピル] アセトアミド

E S I - M S F o u n d : m / z 527 [M+H] +

【0294】

表 1 から表 4 に実施例化合物の構造を示す。

【0295】

【表 1】

実施例	構造	実施例	構造
1		14	
2		15	
3		16	
4		17	
5		18	
6		19	
7		20	
8		21	
9		22	
10		23	
11		24	
12		25	
13		26	

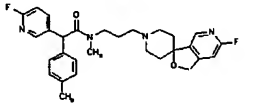
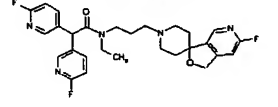
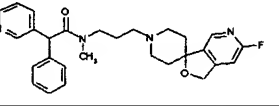
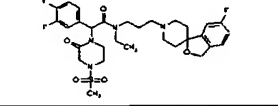
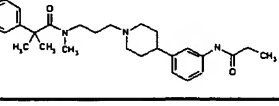
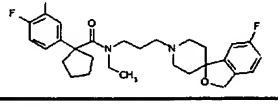
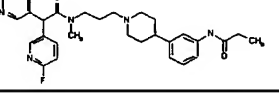
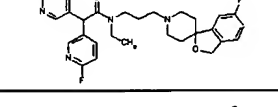
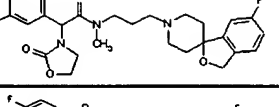
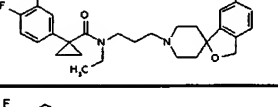
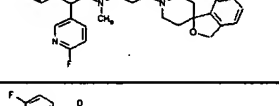
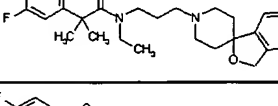
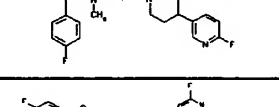
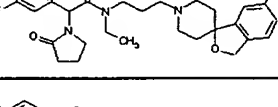
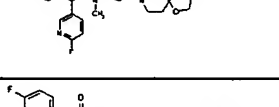
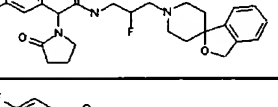
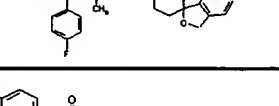
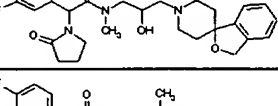
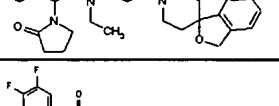
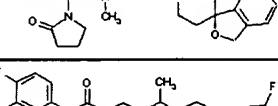
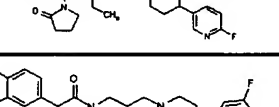
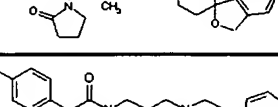
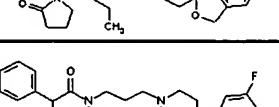
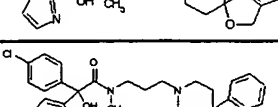
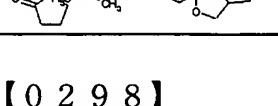
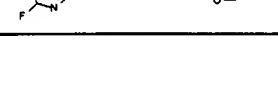
【0296】

【表 2】

実施例	構造	実施例	構造
27		40	
28		41	
29		42	
30		43	
31		44	
32		45	
33		46	
34		47	
35		48	
36		49	
37		50	
38		51	
39		52	

【0297】

【表 3】

実施例	構造	実施例	構造
53		66	
54		67	
55		68	
56		69	
57		70	
58		71	
59		72	
60		73	
61		74	
62		75	
63		76	
64		77	
65		78	

【0298】

【表 4】

実施例	構造	実施例	構造
79		82	
80		83	
81			

【0299】

本発明の化合物のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤としての作用は、以下の方法により確認できる。

【0300】

試験例：MCH結合阻害試験)

ヒトMCH-1RをコードするcDNA配列 [フェブス・レターズ (F E B S Letters)、398巻、253頁 (1996年)、ビオキミカ・エト・ビオフィジカ・アクタ (B i o c h i m i c a e t B i o p h i s i c a Acta)、1401巻、216頁 (1998年)] を、プラスミドベクター p E F / m i c / c y t o (インビトロジェン社製) にクローニングした。得られた発現ベクターをリポフェクトアミン・プラス試薬 (ライフ・テクノロジー社製) を用いて宿主細胞 CHO-K1 (アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション) にトランスフェクトし、MCH-1R発現細胞を得た。

【0301】

このMCH-1Rを発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物及び50 pMの [125 I] MCH (NEN社製) とともに、アッセイ緩衝液 (10 mM 塩化マグネシウム、2 mM エチレンジアミン四酢酸、0.01% バシトラシン及び0.2% ウシ血清アルブミンを含む50 mM T r i s 緩衝液、pH 7.4) 中で25℃、1時間インキュベーションした後、ガラスフィルター GF/C (ワットマン社製) にて濾過した。ガラスフィルターを10 mM 塩化マグネシウム、2 mM エチレンジアミン四酢酸及び0.04% T w e e n - 20 を含

む 50 mM Tris 緩衝液、pH 7.4 にて洗浄後、ガラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は 1 μ M ヒト MCH 存在下で測定し、特異的 [125 I] MCH 結合に対する被験化合物の 50% 阻害濃度 (IC₅₀ 値) を求めた。その結果を表 5 に示す。

【0302】

【表 5】

被試験化合物	IC ₅₀ (nM)
実施例 6	5.0
実施例 12	1.0
実施例 18	1.9
実施例 28	1.9
実施例 33	1.4
実施例 43	0.2
実施例 48	6.5
実施例 55	2.5
実施例 62	1.0
実施例 83	1.7

【0303】

上記のとおり本発明の化合物は、MCH-1R に対する MCH の結合を強力に阻害し、MCH-1R 拮抗剤として作用した。

【0304】

【発明の効果】

本発明の化合物は、MCH-1R 拮抗作用を有し、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢

及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として有用である。

特許出願人 萬有製薬株式会社

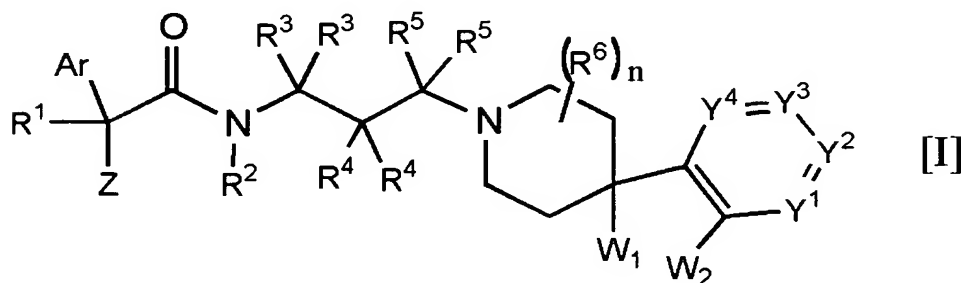
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 中枢性疾患、循環器系疾患、代謝性疾患用の医薬品として有用な、メラニン凝集ホルモン受容体の拮抗剤を提供する。

【解決手段】 一般式 [I]

【化1】



[式中、 R^1 は、水素原子、水酸基、低級アルキル基等を表し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、水素原子、ハロゲン原子等を表し、 W^1 及び W^2 は、各々独立して $-O-$ 、 $-CH_2-$ 等を表し、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 は、 $-CH-$ 、 $-CF-$ 、 $-N-$ 等を表し、 Z は、低級アルキル基、脂肪族複素環基等を表し、 Ar は、1又は2環性の脂肪族複素環若しくは芳香族複素環を表す。 n は、1～8の整数を表す。]で表されるピペリジン誘導体を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体の拮抗剤を提供する。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 0 3 2 1 2 3
受付番号	5 0 3 0 0 2 0 8 9 0 2
書類名	特許願
担当官	第二担当上席 0 0 9 1
作成日	平成 1 5 年 2 月 1 2 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年 2月10日

次頁無

特願 2 0 0 3 - 0 3 2 1 2 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 5 0 7 2]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 7 日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号
氏 名 萬有製薬株式会社
2. 変更年月日 2 0 0 6 年 3 月 2 0 日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都千代田区九段北一丁目 1 3 番 1 2 号 北の丸スクエア
氏 名 萬有製薬株式会社

VERIFICATION OF TRANSLATION

I, Kenshi ANDO, a Japanese Patent Attorney, Registration No. 13721 having my business office at Kitanomaru Square 1-13-12, Kudankita, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8667, Japan, do hereby certify:

1. That I am familiar with the Japanese language and the English language; and
2. That, to the best of my knowledge and belief, the attached document represents a true and correct English language translation of the certified copy of Japanese Patent application No. JP2003-032123, Reference No. BY0006PV, which was filed with the Japan Patent Office on February 10, 2003.

Signed at Tokyo, Japan, this 8 day of May , 2009.

A handwritten signature in cursive script, reading "Kenshi Ando", written in black ink.

Kenshi ANDO

[Designation of Document] Request for Patent

[Reference Number] 0301

[Destination] Commissioner of the Patent Office

[Inventor]

[Address or Residence] c/o Banyu Pharmaceutical Co., Tsukuba
Research Institute,

3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken

[Name] Minoru Moriya

[Inventor]

[Address or Residence] c/o Banyu Pharmaceutical Co., Tsukuba
Research Institute,

3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken

[Name] Toshihiko Sakamoto

[Inventor]

[Address or Residence] c/o Banyu Pharmaceutical Co., Tsukuba
Research Institute

3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken

[Name] Makoto Ishikawa

[Inventor]

[Address or Residence] c/o Banyu Pharmaceutical Co., Tsukuba
Research Institute

3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken

[Name] Akio Kanatani

[Inventor]

[Address or Residence] c/o Banyu Pharmaceutical Co., Tsukuba
Research Institute

3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken

[Name] Takehiro Fukami

[Patent Applicant]

[Identification Number] 000005072

[Address or Residence] 2-3, Nihonbashi-honcho 2-chome, Chuo-ku,
Tokyo

[Name or Appellation] Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

[Representative] Kenjiro Nagasaka

[Telephone Number](03)3270-3222

[Indication of Fee]

[Deposit Account Number] 013077

[Amount of Payment] 21,000 yen

[List of Submitted Articles]

[Name of Article] Specification 1

[Name of Article] Abstract 1

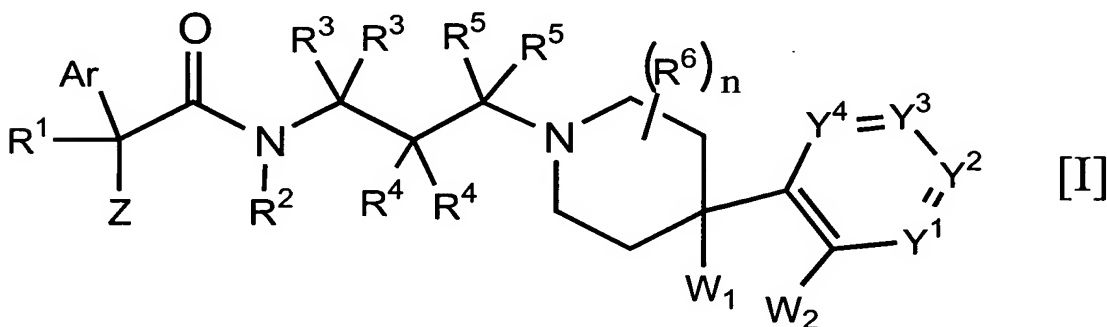
[Designation of Document] Specification

[Title of the Invention] Melanin-Concentrating Hormone Receptor Antagonists Containing Piperidine Derivatives as the Active Ingredient

[CLAIMS]

1. An antagonist to melanin-concentrating hormone receptor which comprises as the active ingredient a piperidine derivative represented by the following general formula [I]

[Structure 1]



[in which R¹ stands for hydrogen, hydroxyl or optionally halogen-substituted lower alkyl, or R¹ and Z together form a 3 to 6-membered aliphatic carbocycle or aliphatic heterocycle, with the carbon atom to which they bind, said aliphatic carbocycle or aliphatic heterocycle optionally having a substituent group selected from Group α ,

R², R³ and R⁵ each independently stands for hydrogen or optionally halogen-substituted lower alkyl,

R⁴ each independently stands for hydrogen, halogen, hydroxyl, or optionally halogen-substituted lower alkyl,

R⁶ each independently stands for hydrogen, halogen or optionally halogen-substituted lower alkyl,

n stands for an integer of 1 – 8,

W¹ and W² either each stands for hydrogen, or W¹ and W² together form –O–CH₂–, –CH₂–CH₂– or –CH₂–O–,

Z stands for lower alkyl or CY, or R¹ and Z together form a 3 to 6-membered aliphatic carbocycle or aliphatic heterocycle, with the carbon atom to which they bind, said aliphatic carbocycle or aliphatic heterocycle optionally having a substituent group selected from Group α ,

CY stands for a cyclic group optionally having one, two or more

substituent groups selected from Group α , which cyclic group is selected from

- 1) 3 to 10-membered aliphatic carbocyclic groups,
- 2) 3 to 10-membered aliphatic heterocyclic groups,
- 3) 5 or 6-membered aromatic carbocyclic groups, and
- 4) 5 or 6-membered aromatic heterocyclic groups,

Y^1 , Y^2 , Y^3 and Y^4 each independently stands for methylene which optionally has a substituent group selected from Group α , or nitrogen atom, with the proviso that not all of Y^1 to Y^4 are simultaneously nitrogen atoms, and

Ar stands for a mono- or bi-cyclic aromatic carbocyclic or aromatic heterocyclic group which may have one, two or more substituent groups selected from Group β]

or its pharmaceutically acceptable salt:

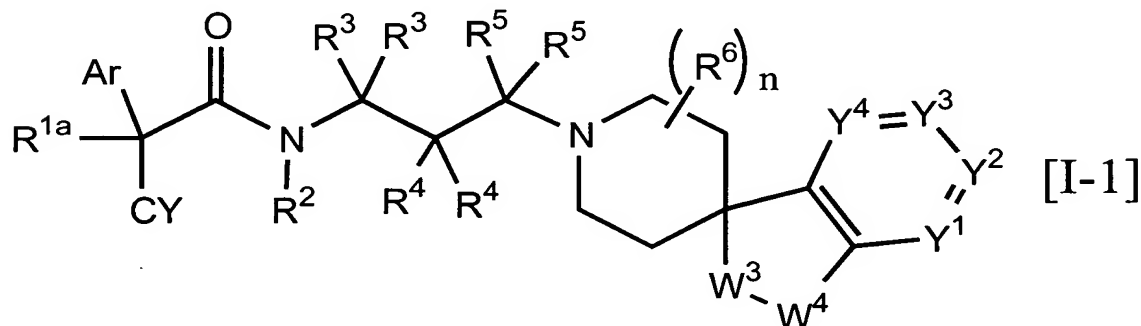
[Group α]

halogen, hydroxyl, amino, nitro, oxo, mono-lower alkylamino, di-lower alkylamino, optionally halogen-substituted lower alkyl, optionally fluorine-substituted lower alkyloxy, lower cycloalkyloxy, lower alkyloxycarbonyl, (lower alkyloxycarbonyl)amino, (lower alkyloxycarbonyl) lower alkylamino, lower alkylcarbonyl, lower alkylcarbonyloxy, (lower alkylcarbonyl)amino, (lower alkylcarbonyl) lower alkylamino, carbamoyl, mono-lower alkylcarbamoyl, di-lower alkylcarbamoyl, carbamoylamino, mono-lower alkylcarbamoylamino, di-lower alkylcarbamoylamino, (mono-lower alkylcarbamoyl) lower alkylamino, (di-lower alkylcarbamoyl) lower alkylamino, carbamoyloxy, mono-lower alkylcarbamoyloxy, di-lower alkylcarbamoyloxy, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonylamino, sulfamoyl, mono-lower alkylsulfamoyl, di-lower alkylsulfamoyl, sulfamoylamino, (mono-lower alkylsulfamoyl)amino, (di-lower alkylsulfamoyl)amino, (mono-lower alkylsulfamoyl) lower alkylamino and (di-lower alkylsulfamoyl) lower alkylamino.

[Group β]

nitro, aryloxy, lower cycloalkyl, lower cycloalkyloxy, lower alkylenedioxy, halogen, hydroxyl, optionally hydroxyl- or fluorine-substituted lower alkyl and optionally fluorine-substituted lower alkyloxy.

2. An antagonist as set forth in Claim 1, which comprises as the active ingredient a compound represented by the following general formula [I-1]
[Structure 2]



[in which R^{1a} stands for hydrogen, hydroxyl, or optionally halogen-substituted lower alkyl,

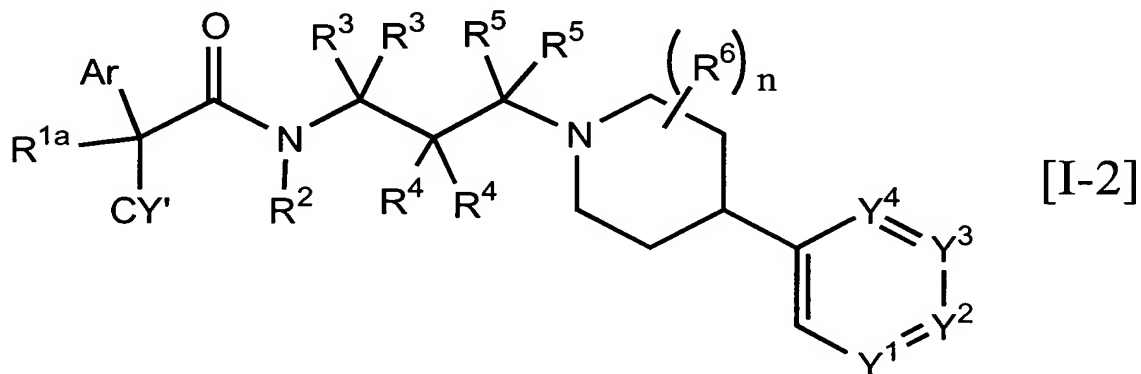
W³ stands for -O- or -CH₂-,

W⁴ stands for -CH₂- or -O-,

with the proviso that W³ and W⁴ are not -O- at the same time, and

R², R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R⁶, Y¹, Y², Y³, Y⁴, CY, Ar and n have the same significations as given in Claim 1].

3. An antagonist as set forth in Claim 1 which comprises as the active ingredient a compound represented by the following general formula [I-2]
[Structure 3]



[in which CY' stands for a substituent selected from the group consisting of pyrrolyl, imidazolyl, lower alkylimidazolyl, 4-nitroimidazolyl, triazolyl, lower alkyltriazolyl, tetrazolyl, pyridonyl, 2-oxo-1-piperidinyl, 2-oxo-1-piperazinyl, 4-lower alkyl-2-oxo-1-piperazinyl, 4-lower alkylsulfonyl-2-oxo-1-piperazinyl and 4-lower

alkylcarbonyl-2-oxo-1-piperazinyl, and

R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Ar and n have the same significations as given in Claim 2].

4. The antagonist as set forth in Claim 1, in which R¹ is hydrogen, methyl or hydroxyl.

5. The antagonist as set forth in Claim 1, in which R² is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl or isopropyl.

6. The antagonist as set forth in Claim 1, in which R³ are both hydrogen atoms.

7. The antagonist as set forth in Claim 1, in which R⁴ are both selected from the group consisting of hydrogen, fluorine and hydroxyl.

8. The antagonist as set forth in Claim 1, in which R⁵ are both hydrogen or methyl.

9. The antagonist as set forth in Claim 1, in which R⁶ is selected from the group consisting of hydrogen, fluorine and methyl.

10. The antagonist as set forth in Claim 1, in which Y¹, Y², Y³ and Y⁴ are selected from the group consisting of -CH-, -CF-, -C(NHCOCH₃)-, -C(NHCOC₂H₅) - and -N-.

11. The antagonist as set forth in Claim 1, in which the rings in the cyclic groups represented by CY are selected from the group consisting of cyclopentane ring, cyclohexane ring, pyrrolidine ring, morpholine ring, piperazine ring, piperidine ring, benzene ring, dihydropyridine ring, pyridine ring, pyrazine ring, pyrimidine ring, pyrrole ring, pyrazole ring, imidazole ring, triazole ring, tetrazole ring, oxazole ring, oxadiazole ring, oxazolidine ring and thiazole ring.

12. The antagonist as set forth in Claim 1, in which CY is a substituent

selected from the group consisting of phenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 4-trifluoromethylphenyl, pyridinyl, pyridin-3-yl, pyrazinyl, pyrimidinyl, 6-fluoropyridin-3-yl, 2-fluoropyridin-4-yl, 6-trifluoromethylpyridin-3-yl, 6-methoxypyridin-3-yl, pyrrol-1-yl, pyrazolyl, imidazolyl, 2-methylimidazolyl, 4-methylimidazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 4-methyl-1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,3,4-tetrazol-1-yl, 1,2,3,4-tetrazol-2-yl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyrrolidin-1-yl, piperidinyl, morpholinyl, dihydropyridinyl, 2-piperidon-1-yl, 2-pyridon-1-yl, 2-pyrrolidon-1-yl, oxazolidin-2-on-1-yl, 4-methanesulfonyl-piperazin-2-on-1-yl, cyclopentyl and cyclohexyl.

13. The antagonist as set forth in Claim 1, in which the aromatic ring in mono- or bi-cyclic aromatic carbocyclic group or aromatic heterocyclic group represented by Ar is selected from the group consisting of benzene ring, pyridine ring, pyrazine ring and pyrimidine ring.

14. The antagonist as set forth in Claim 1, in which Ar is a substituent selected from the group consisting of phenyl, 4-fluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 4-trifluoromethylphenyl, pyridinyl, 6-fluoropyridin-3-yl, 6-trifluoromethylpyridin-3-yl, 6-methoxypyridin-3-yl, pyrazinyl and pyrimidinyl.

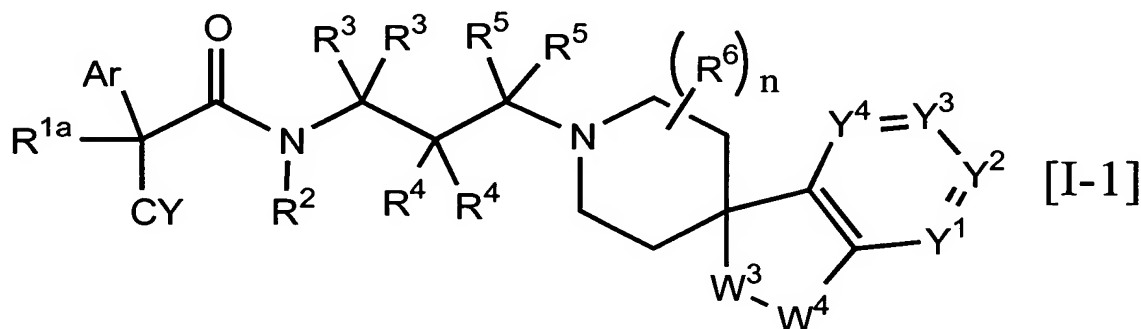
15. Preventing or treating agents of metabolic disorders represented by obesity, diabetes, hormone disorder, hyperlipidemia, gout, fatty liver, hepatitis and cirrhosis; cardiovascular disorders, represented by stenocardia, acute or congestive heart failure, myocardial infarction, coronary atherosclerosis, hypertension, renal diseases and electrolyte abnormality; central nervous system or peripheral nervous system disorders represented by bulimia, emotional disturbance, depression, anxiety, epilepsy, delirium, dementia, schizophrenia, attention-deficit hyperactivity disorder, memory impairment, sleep disorders, cognitive failure, dyskinesia, paresthesias, smell disorders, morphine tolerance, drug dependence and alcoholism; reproductive disorders represented by infertility, preterm labor and sexual dysfunction; digestive disorders;

respiratory disorders; cancer or pigmentation, which comprise the antagonists as set forth in Claims 1 – 14 as the active ingredient.

16. Preventing or treating agents as set forth in Claims 15, which are preventing or treating agents for obesity.

17. Piperidine derivatives which are represented by the general formula [I-1]:

[Structure 4]



[in which R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , W^3 , W^4 , CY , Ar and n have the same significations as given in Claim 2] or their pharmaceutically acceptable salts.

18. Compounds or their pharmaceutically acceptable salts as set forth in Claim 17, in which R^{1a} is hydrogen, methyl or hydroxyl.

19. Compounds or their pharmaceutically acceptable salts as set forth in Claim 17, in which R^2 is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl or isopropyl.

20. Compounds or their pharmaceutically acceptable salts as set forth in Claim 17, in which R^3 are both hydrogen atoms.

21. Compounds or their pharmaceutically acceptable salts as set forth in Claim 17, in which R^4 are selected from the group consisting of hydrogen, fluorine and hydroxyl.

22. Compounds or their pharmaceutically acceptable salts as set forth

in Claim 17, in which R⁵ are hydrogen or methyl.

23. Compounds or their pharmaceutically acceptable salts as set forth in Claim 17, in which all R⁶ are hydrogen atoms.

24. Compounds or their pharmaceutically acceptable salts as set forth in Claim 17, in which Y¹, Y², Y³ and Y⁴ are selected from the group consisting of -CH-, -CF-, -C(NHCOCH₃)-, -C(NHCOC₂H₅)- and -N-.

25. Compounds or their pharmaceutically acceptable salts as set forth in Claim 17, in which the rings in the cyclic groups represented by CY are selected from the group consisting of cyclopentane ring, cyclohexane ring, pyrrolidine ring, morpholine ring, piperazine ring, piperidine ring, benzene ring, dihydropyridine ring, pyridine ring, pyrazine ring, pyrimidine ring, pyrrole ring, pyrazole ring, imidazole ring, triazole ring, oxazole ring, oxadiazole ring, tetrazole ring, oxazolidine ring and thiazole ring.

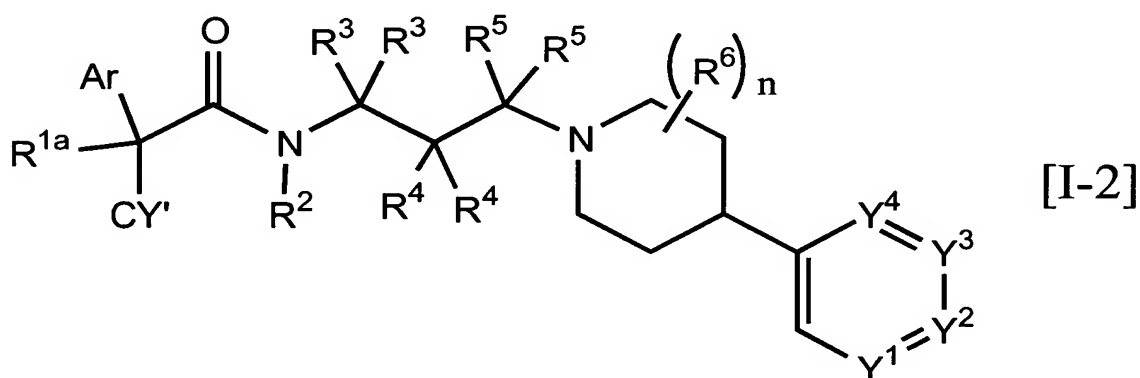
26. Compounds or their pharmaceutically acceptable salts as set forth in Claim 17, in which CY is a substituent selected from the group consisting of phenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 4-trifluoromethylphenyl, pyridinyl, pyridin-3-yl, pyrazinyl, pyrimidinyl, 6-fluoropyridin-3-yl, 2-fluoropyridin-4-yl, 6-trifluoromethylpyridin-3-yl, 6-methoxypyridin-3-yl, pyrrol-1-yl, pyrazolyl, imidazolyl, 2-methylimidazolyl, 4-methylimidazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 4-methyl-1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,3,4-tetrazol-1-yl, 1,2,3,4-tetrazol-2-yl, thiazolyl, pyrrolidin-1-yl, piperidinyl, 2-piperidon-1-yl, 2-pyridon-1-yl, 2-pyrrolidon-1-yl, oxazolidin-2-on-1-yl, 4-methanesulfonyl-piperazin-2-on-1-yl, cyclopentyl and cyclohexyl.

27. Compounds or their pharmaceutically acceptable salts as set forth in Claim 17, in which the aromatic ring in mono- or bi-cyclic aromatic carbocyclic group or aromatic heterocyclic group represented by Ar is selected from the group consisting of benzene ring, pyridine ring, pyrazine ring and pyrimidine ring.

28. Compounds or their pharmaceutically acceptable salts as set forth in Claim 17, in which Ar is a substituent selected from the group consisting of phenyl, 4-fluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 4-trifluoromethylphenyl, pyridinyl, 6-fluoropyridin-3-yl, 6-trifluoromethylpyridin-3-yl, and 6-methoxypyridin-3-yl.

29. Piperidine derivatives which are represented by the general formula [I-2]:

[Structure 5]

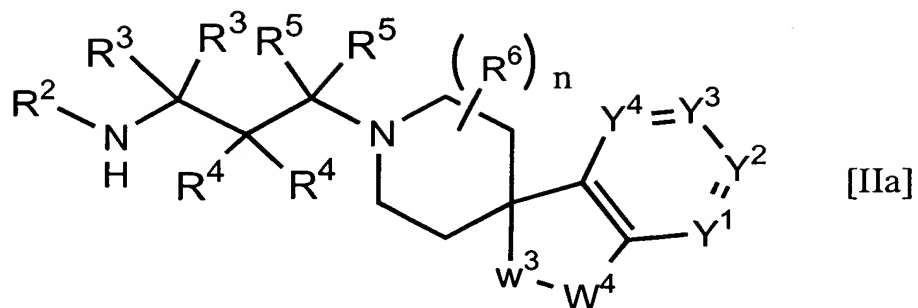


[in which R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y¹, Y², Y³, Y⁴, CY', Ar and n have the same significations as given in Claim 3] or their pharmaceutically acceptable salts.

30. Pharmaceutical preparations which comprise the compounds or their pharmaceutically acceptable salts as set forth in Claim 17 or the compounds or their pharmaceutically acceptable salts as set forth in Claim 29, and pharmaceutically acceptable carriers.

31. A method for producing a compound represented by the general formula [I-1], which comprises a step for amidating a compound represented by a general formula [IIa]:

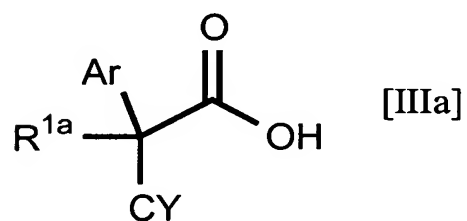
[Structure 6]



[in which, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , W^3 , W^4 and n have the same significations as given in Claim 2]

with a compound represented by a general formula (IIIa)

[Structure 7]



[in which Ar , R^{1a} and CY have the same significations as given in Claim 2].

[Description]

[Technical Field]

[0001]

This invention relates to piperidine derivatives which are useful in the field of medicines. Said compounds act as antagonists to melanin concentrating hormone receptor, and are useful as preventing or treating agents of various diseases of cardiovascular system, nervous system, metabolic systems, reproductive system, respiratory system, digestive system and the like.

[0002]

[Background Art]

Melanin concentrating hormone (hereafter abbreviated as "MCH") is a cyclic peptide hormone/neuro-peptide, which was for the first time isolated by Kawauchi, et al. in 1983 from salmon hypophysis [Nature, Vol. 305, 321 (1983)]. The hormone is known to functionally antagonize to melanin cell stimulating hormone in fishes, to cause concentration of melanin granules in melanophore and participate in body color change [International Review of Cytology, Vol. 126, 1(1991); Trends in Endocrinology and Metabolism, Vol. 5, 120 (1994)]. Also in mammals, MCH-containing neuron nerve cells are localized in the hypothalamus lateral field and uncertain zone, but their nerve fibers are projecting over a very wide scope in the brain [The Journal of Comparative Neurology, Vol. 319, 218 (1992)], and MCH is considered to preside over various central functions in living bodies.

[0003]

Hypothalamus lateral field is known of old as feeding center, and furthermore, recently molecular biological and pharmacological knowledge suggesting participation of MCH in controlling energetic homeostasis are being accumulated. That is, it has been reported that expression of mRNA, which is a MCH precursor, was accelerated in brains of ob/ob mouse, db/db mouse, A^y/a mouse, Zucker fatty rat or the like which are model animals of hereditary obesity, or in brains of fasted mice [Nature, Vol. 380, 243 (1996); Diabetes, Vol. 47, 294 (1998); Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 268, 88 (2000); Molecular Brain Research, Vol. 92, 43 (2000)].

[0004]

Acute ventricular administration of MCH to rats was observed to induce accelerated feeding activity [Nature, Vol. 380, 243 (1996)] and chronic administration invites obesity accompanied by polyphagy [Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, Vol. 99, 3240, (2002)]. Moreover, MCH precursor gene-deficient mouse shows reduced food ingestion or rise in oxygen consumption per body weight compared to wild type mice. Its low body weight due to decrease in body fat was observed [Nature, Vol. 396, 670 (1998)].

[0005]

On the contrary, transgenic mouse which expresses excessive MCH precursor develops obesity accompanied by polyphagy and insulin resistance [The Journal of Clinical Investigation, Vol. 107, 379 (2001)]. Consequently, it is suggested that MCH is an important factor for developing obesity and participates in diseases induced by metabolic disorder or respiratory diseases of which one of risk factors is obesity. Besides, MCH is known to participate also in anxiety-causing action, epilepsy, memory, learning, diuretic action, excretory action of sodium and potassium, oxytocin secreting action, reproduction and reproductive function [Peptides, Vol. 17, 171 (1996); Peptides, Vol. 18, 1095 (1997), Peptides, Vol. 15, 757 (1994); Journal of Neuroendocrinology, Vol. 8, 57 (1996); Critical Reviews in Neurobiology, Vol. 8, 221, (1994)].

[0006]

MCH causes versatile pharmacological actions through MCH receptors which are present mainly in the central nervous system. As receptors of MCH, at least two types of type 1 receptors (MCH-1R or SLC-1) and type 2 receptors (MCH-2R or SLT) are known [Nature, Vol. 400, 261 (1999); Nature, Vol. 400, 265 (1999); Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 261, 622 (1999); Nature Cell Biology, Vol. 1, 267 (1999); FEBS Letters, Vol. 457, 522 (1999); Biochemical and Physical Research Communications, Vol. 283, 1013 (2001); The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, 20125 (2001); Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 98, 7564 (2001); Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 98, 7576 (2001); The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, 34664 (2001);

and Molecular Pharmacology, Vol. 60, 632 (2001)].

[0007]

Of those, the pharmacological action observed on rodents is induced mainly via MCH-1R [Genomics, Vol. 79, 785(2002)]. Because MCH-1R gene-deficient mice chronically administered with MCH do not develop polyphagy or obesity, it is known that controlling of energy exchange by MCH is induced via MCH-1R. Furthermore, deficiency of MCH-1R promotes activity amount of mouse [Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 99, 3240 (2002)], and its participation in central diseases accompanied by behavioral disorder, for example, attention-deficit hyperactivity disorder, schizophrenia and the like also is strongly suggested [Molecular Medicine Today, Vol. 6, 43 (2000); Trends in Neuroscience, Vol. 24, 527 (2001)].

[0008]

It is also reported that autoantibody to MCH-1R is present in serum of vitiligo vulgaris patient [The Journal of Clinical Investigation, Vol. 109, 923 (2002)]. Furthermore, expression of MCH-1R in certain species of cancer cells was reported, and in vivo expression sites of MCH and MCH-1R also suggest their participation in cancer, sleep, vigil, drug dependence and digestive disorders [Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 289, 44 (2001); Neuroendocrinology, Vol. 61, 348 (1995); Endocrinology, Vol. 137, 561 (1996); The Journal of Comparative Neurology, Vol. 435, 26 (2001)].

[0009]

Functions of MCH are expressed upon its binding to MCH receptors. Therefore, when its binding to MCH receptor is inhibited, expression of MCH action can be inhibited. In consequence, substances which are antagonists to binding of MCH with its receptor are useful as preventing or treating agent of those various diseases in which MCH participates, for example, metabolic disorders represented by obesity, diabetes, hormone disorder, hyperlipidemia, gout, fatty liver, hepatitis and cirrhosis; cardiovascular disorders, represented by stenocardia, acute or congestive heart failure, myocardial infarction, coronary atherosclerosis, hypertension, renal diseases and electrolyte abnormality; central nervous system or peripheral nervous system disorders represented by bulimia, emotional

disturbance, depression, anxiety, epilepsy, delirium, dementia, schizophrenia, attention-deficit hyperactivity disorder, memory impairment, sleep disorders, cognitive failure, dyskinesia, paresthesias, smell disorders, morphine tolerance, drug dependence and alcoholism; reproductive disorders represented by infertility, preterm labor and sexual dysfunction; digestive disorders; respiratory disorders; cancer or pigmentation.

[0010]

As compounds having analogous structures to those of the present invention compounds, for example, as compounds not having spiro ring, 1) those disclosed on J. Med. Chem., 39 (7) 1514 – 20 (1996) and 2) those disclosed in JP Announcement (*Tokuhyo*) Hei 11 (1999)-507344A can be named. Again, as the compounds having spiro ring, there are those disclosed in International Publication WO 02/088089 Pamphlet. However, those compounds do not have MCH-IR antagonizing action.

[0011]

On the other hand, as to heretofore known antagonists to melanin-concentrating hormone receptor, descriptions are found in, for example, International Publications WO 01/21577 Pamphlet, WO 01/82925 Pamphlet, WO02/06245 Pamphlet, and WO 02/02744 Pamphlet; and in JP 2002-3370A. In particular, WO 02/02744 or WO 02/06245 disclose compounds having a spiro ring, but they differ from the compounds of the present invention at the carbon moiety adjacent to the amidic carbonyl group (CO) in general formula [I] of the present invention.

[0012]

Patent literature 1: JP-H11-507344A

Patent literature 2: WO02/088089

Patent literature 3: WO02/02774

Patent literature 4: WO02/06245

Nonpatent literature 1: J. Med. Chem., 39 (7) 1514 – 20 (1996)

[0013]

[Problems that the Invention is to Solve]

The object of the present invention is to provide piperidine derivatives which have an action to inhibit binding of MCH to MCH-1R, and also to provide preventing or treating agents utilizing them, of diseases

such as metabolic disorders represented by obesity, diabetes, hormone disorder, hyperlipidemia, gout, fatty liver, hepatitis and cirrhosis; cardiovascular disorders, represented by stenocardia, acute or congestive heart failure, myocardial infarction, coronary atherosclerosis, hypertension, renal diseases and electrolyte abnormality; central nervous system or peripheral nervous system disorders represented by bulimia, emotional disturbance, depression, anxiety, epilepsy, delirium, dementia, schizophrenia, attention deficit hyperactivity disorder, memory impairment, sleep disorders, cognitive failure, dyskinesia, paresthesias, smell disorders, morphine tolerance, drug dependence and alcoholism; reproductive disorders represented by infertility, preterm labor and sexual dysfunction; digestive disorders; respiratory disorders; cancer or pigmentation.

[0014]

[Means for Solving the Problems]

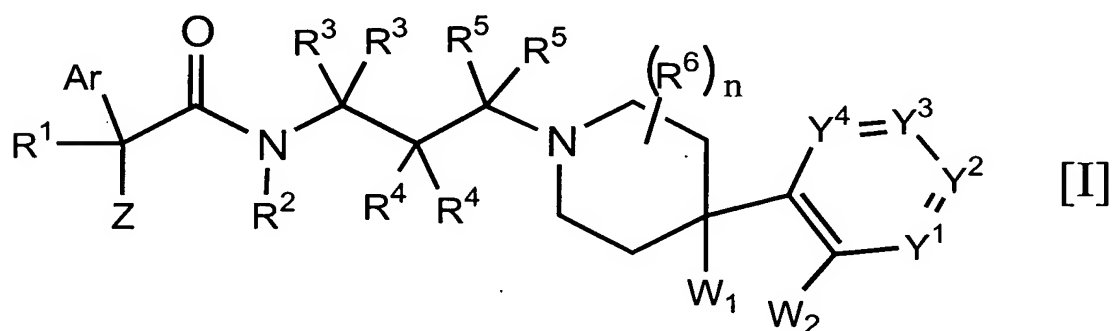
We have engaged in concentrative studies with the view to develop compounds which inhibit binding of MCH to MCH-1R, to discover that pyridine derivatives having specific spiro ring were novel substances and effective as MCH-1R antagonist. Pursuing the studies further, we discovered that piperidine derivatives having a structure in which the spiro ring moiety is open also have similar MCH-1R antagonizing action. The present invention is completed based on such discoveries.

[0015]

Namely, the present invention relates to:

(1) an antagonist to melanin-concentrating hormone receptor which comprises as the active ingredient a piperidine derivative represented by the following general formula [I]

[Structure 8]



[in which R¹ stands for hydrogen, hydroxyl or optionally

halogen-substituted lower alkyl, or R¹ and Z together form a 3 to 6-membered aliphatic carbocycle or aliphatic heterocycle, with the carbon atom to which they bind, said aliphatic carbocycle or aliphatic heterocycle optionally having a substituent group selected from Group α ,

R², R³ and R⁵ each independently stands for hydrogen or optionally halogen-substituted lower alkyl,

R⁴ each independently stands for hydrogen, halogen, hydroxyl, or optionally halogen-substituted lower alkyl,

R⁶ each independently stands for hydrogen, halogen or optionally halogen-substituted lower alkyl,

n stands for an integer of 1 – 8,

W¹ and W² either each stands for hydrogen, or W¹ and W² together form O-CH₂-, -CH₂-CH₂- or -CH₂-O-,

Z stands for lower alkyl or CY, or R¹ and Z together form a 3 to 6-membered aliphatic carbocycle or aliphatic heterocycle, with the carbon atom to which they bind, said aliphatic carbocycle or aliphatic heterocycle optionally having a substituent group selected from Group α ,

CY stands for a cyclic group optionally having one, two or more substituent groups selected from Group α , which group is selected from

- 1) 3 to 10-membered aliphatic carbocyclic groups,
- 2) 3 to 10-membered aliphatic heterocyclic groups,
- 3) 5 or 6-membered aromatic carbocyclic groups, and
- 2) 5 or 6-membered aromatic heterocyclic groups,

Y¹, Y², Y³ and Y⁴ each independently stands for methylene which optionally has a substituent group selected from Group α , or nitrogen atom, with the proviso that not all of Y¹ to Y⁴ are simultaneously nitrogen atoms, and

Ar stands for a mono- or bi-cyclic aromatic carbocyclic or aromatic heterocyclic group which may have one, two or more substituent groups selected from Group β]

or its pharmaceutically acceptable salt:

[Group α]

halogen, hydroxyl, amino, nitro, oxo, mono-lower alkylamino, di-lower alkylamino, optionally halogen-substituted lower alkyl, optionally fluorine-substituted lower alkyloxy, lower cycloalkyloxy, lower

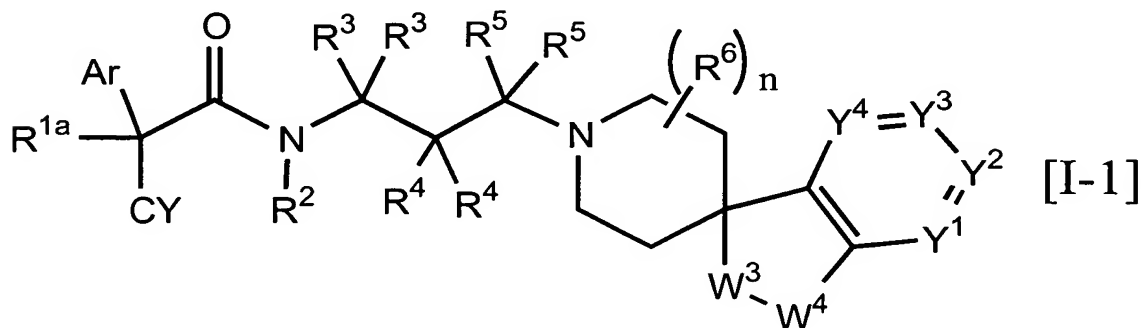
alkyloxycarbonyl, (lower alkyloxycarbonyl) amino, (lower alkyloxycarbonyl) lower alkylamino, lower alkylcarbonyl, lower alkylcarbonyloxy, (lower alkylcarbonyl)amino, (lower alkylcarbonyl) lower alkylamino, carbamoyl, mono-lower alkylcarbamoyl, di-lower alkylcarbamoyl, carbamoylamino, mono-lower alkylcarbamoylamino, di-lower alkylcarbamoylamino, (mono-lower alkylcarbamoyl) lower alkylamino, (di-lower alkylcarbamoyl) lower alkylamino, carbamoyloxy, mono-lower alkylcarbamoyloxy, di-lower alkylcarbamoyloxy, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonylamino, sulfamoyl, mono-lower alkylsulfamoyl, di-lower alkylsulfamoyl, sulfamoylamino, (mono-lower alkylsulfamoyl)amino, (di-lower alkylsulfamoyl)amino, (mono-lower alkylsulfamoyl) lower alkylamino and (di-lower alkylsulfamoyl) lower alkylamino.

[Group β]

nitro, aryloxy, lower cycloalkyl, lower cycloalkyloxy, lower alkylenedioxy, halogen, hydroxyl, optionally hydroxyl- or fluorine-substituted lower alkyl and optionally fluorine-substituted lower alkyloxy;

[0016]

(2) an antagonist as set forth in (1) which comprises as the active ingredient a compound represented by the following general formula [I-1]
[Structure 9]



[in which R^{1a} stands for hydrogen, hydroxyl, or optionally halogen-substituted lower alkyl,

W³ stands for -O- or -CH₂-,

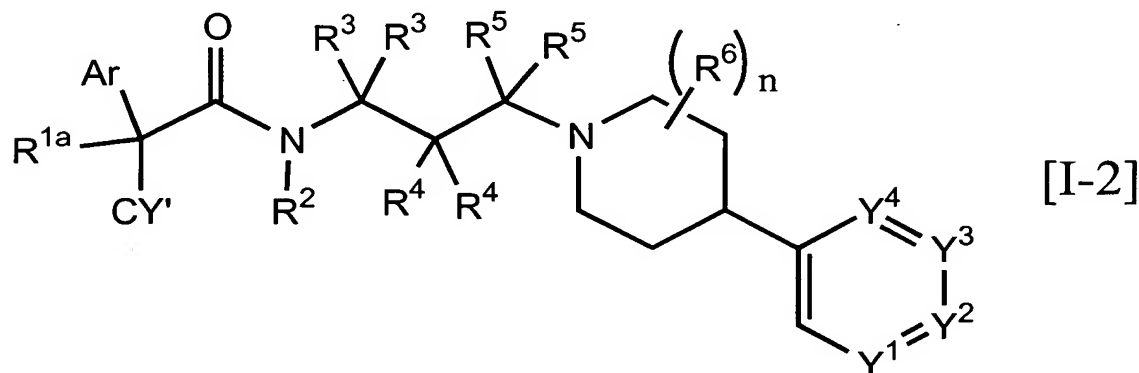
W⁴ stands for -CH₂- or -O-,

with the proviso that W³ and W⁴ are not -O- at the same time, and

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y¹, Y², Y³, Y⁴, CY, Ar and n have the same significations as above]; and

[0017]

(3) an antagonist as set forth in (1) which comprises as the active ingredient a compound represented by the following general formula [I-2] [Structure 10]



[in which CY' stands for a substituent selected from the group consisting of pyrrolyl, imidazolyl, lower alkylimidazolyl, 4-nitroimidazolyl, triazolyl, lower alkyltriazolyl, tetrazolyl, pyridonyl, 2-oxo-1-piperidinyl, 2-oxo-1-piperazinyl, 4-lower alkyl-2-oxo-1-piperazinyl, 4-lower alkylsulfonyl-2-oxo-1-piperazinyl and 4-lower alkylcarbonyl-2-oxo-1-piperazinyl, and

R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Ar and n have the same significations as above].

[0018]

The present invention further provide the method for preparing the compounds represented by the formula [I], formula [I-1], formula [I-2], and the compounds represented by the formula [I-1] or the formula [I-2].

[0019]

The present invention furthermore provides preventing or treating agent comprising the compounds represented by the formula [I], formula [I-1], formula [I-2], as the active ingredient, of metabolic disorders represented by obesity, diabetes, hormone disorder, hyperlipidemia, gout, fatty liver, hepatitis and cirrhosis; cardiovascular disorders, represented by stenocardia, acute or congestive heart failure, myocardial infarction, coronary atherosclerosis, hypertension, renal diseases and electrolyte abnormality; central nervous system or peripheral nervous system disorders represented by bulimia, emotional disturbance, depression, anxiety, epilepsy, delirium, dementia, schizophrenia, attention-deficit

hyperactivity disorder, memory impairment, sleep disorders, cognitive failure, dyskinesia, paresthesias, smell disorders, morphine tolerance, drug dependence and alcoholism; reproductive disorders represented by infertility, preterm labor and sexual dysfunction; digestive disorders; respiratory disorders; cancer or pigmentation;

[0020]

Hereinafter the codes and terms used in the present specification are explained.

[0021]

As "halogen", fluorine, chlorine, bromine and iodine can be named.

[0022]

"Lower alkyl" includes $C_1 - C_6$ alkyl, i.e., $C_1 - C_6$ straight chain alkyl and $C_3 - C_6$ branched chain alkyl, specific examples being methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, isohexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1-ethyl-1-methylpropyl and the like.

[0023]

"Lower cycloalkyl" includes $C_3 - C_6$ cycloalkyl, specific examples being cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

[0024]

"Lower cycloalkyloxy" includes those groups in which $C_3 - C_6$ cycloalkyl binds to oxygen, specific examples being cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy and cyclohexyloxy.

[0025]

"Oxo" signifies a group which, together with a carbon atom in an organic compound, forms carbonyl. For example, as to R^5 , it refers to the case where two R^5 's and the carbon atom to which they bind form a carbonyl group.

[0026]

"Optionally fluorine-substituted lower alkyl" signifies lower alkyl or lower alkyl whose part or all of hydrogen atoms are substituted with

fluorine atoms, specific examples of the latter fluorine-substituted lower alkyl being fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 1,2-difluoroethyl, and the like.

[0027]

“Optionally halogen-substituted lower alkyl” signifies lower alkyl or lower alkyl whose part or all of hydrogen atoms are substituted with halogen atoms, specific examples of the latter halogen-substituted lower alkyl being fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 1,2-difluoroethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, 1,2-dichloroethyl and the like.

[0028]

“Optionally fluorine-substituted lower alkyloxy” includes those groups in which lower alkyl or fluorine-substituted lower alkyl binds to oxygen, specific examples being: as lower alkyloxy, methoxy, ethoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutoxy, tert-butoxy, n-pentyloxy and the like; and as fluorine-substituted lower alkyloxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 1,2-difluoroethoxy and the like.

[0029]

“Mono-lower alkylamino” is an amino in which one of its hydrogen atoms is mono-substituted with lower alkyl, specific examples being methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, sec-butylamino, tert-butylamino and the like.

[0030]

“Di-lower alkylamino” is an amino whose two hydrogen atoms are substituted with lower alkyl groups, specific examples being dimethylamino, diethylamino, ethylmethylamino, di(n-propyl)amino, methylpropylamino, diisopropylamino and the like.

[0031]

“Lower alkyloxycarbonyl” is a carbonyl to which lower alkyloxy is bound, which includes C₁ – C₆ alkyloxycarbonyl, specific examples being methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propyloxycarbonyl, isopropyloxycarbonyl, n-butyloxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, n-pentyloxycarbonyl, and the like.

[0032]

“(Lower alkyloxycarbonyl)amino” is an amino to which lower

alkyloxycarbonyl is bound, which includes C₁ – C₆ alkyloxycarbonylamino, specific examples being methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, n-propyloxycarbonylamino, isopropyloxycarbonylamino, n-butoxycarbonylamino, isobutoxycarbonylamino, tert-butoxycarbonylamino, n-pentyloxycarbonylamino and the like.

[0033]

“(Lower alkyloxycarbonyl)lower alkylamino” is a mono-lower alkylamino whose hydrogen on the nitrogen atom is substituted with a lower alkyloxycarbonyl. As specific examples, (methoxycarbonyl)methylamino, (ethoxycarbonyl)methylamino, (n-propyloxycarbonyl)methylamino and the like can be named.

[0034]

“Lower alkylcarbonyl” is a carbonyl to which lower alkyl is bound, which includes C₁ – C₆ alkylcarbonyl, specific examples being acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl and the like.

[0035]

“Lower alkylcarbonylamino” is an amino one of whose hydrogen atoms is substituted with lower alkylcarbonyl, specific examples being acetamino, propionylamino, isobutyrylamino, valerylamino, isovalerylamino, pivaloylamino and the like.

[0036]

“(Lower alkylcarbonyl)lower alkylamino” is a mono-lower alkylamino in which the hydrogen on its nitrogen atom is substituted with lower alkylcarbonyl, specific examples of which including (methylcarbonyl)methylamino, (ethylcarbonyl)methylamino, (n-propylcarbonyl)methylamino and the like.

[0037]

“Lower alkylcarbonyloxy” is a group in which a lower alkylcarbonyl is bound to oxygen, specific examples including acetoxy, propionyloxy, valeryloxy, isovaleryloxy, pivaloyloxy and the like.

[0038]

“Mono-lower alkylcarbamoyl” is a carbamoyl one of whose hydrogen atoms is substituted with lower alkyl, specific examples including methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, n-propylcarbamoyl, isopropylcarbamoyl, n-butylcarbamoyl, sec-butylcarbamoyl, tert-butylcarbamoyl and the like.

[0039]

“Di-lower alkylcarbamoyl” is a carbamoyl whose two hydrogen atoms are substituted with lower alkyl groups, specific examples including dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, ethylmethylcarbamoyl, di(n-propyl)carbamoyl, methylpropylcarbamoyl, diisopropylcarbamoyl and the like.

[0040]

“Mono-lower alkylcarbamoylamino” is an amino one of whose hydrogen atoms is substituted with mono-lower alkylcarbamoyl group, specific examples including methylcarbamoylamino, ethylcarbamoylamino, n-propylcarbamoylamino, isopropylcarbamoylamino, n-butylcarbamoylamino, sec-butylcarbamoylamino, tert-butylcarbamoylamino and the like.

[0041]

“Di-lower alkylcarbamoylamino” is an amino one of whose hydrogen atoms is substituted with di-lower alkylcarbamoyl, specific examples including dimethylcarbamoylamino, diethylcarbamoylamino, di(n-propyl)carbamoylamino, diisopropylcarbamoylamino, di(n-butyl)carbamoylamino, di(sec-butyl)carbamoylamino, di(tert-butyl)carbamoylamino, and the like.

[0042]

“(Mono-lower alkylcarbamoyl)lower alkylamino” is a mono-lower alkylamino whose hydrogen on the nitrogen atom is substituted with lower alkylcarbamoyl, specific examples including (monomethylcarbamoyl)methylamino, (monoethylcarbamoyl)methylamino, [mono(n-propyl)carbamoyl]methylamino, and the like.

[0043]

“(Di-lower alkylcarbamoyl)lower alkylamino” is a mono-lower alkylamino whose hydrogen on the nitrogen atom is substituted with di-lower alkylcarbamoyl, specific examples including (dimethylcarbamoyl)methylamino, (diethylcarbamoyl)methylamino, [di(n-propyl)carbamoyl]methylamino and the like.

[0044]

“Mono-lower alkylcarbamoxyloxy” is a group in which lower alkylcarbamoyl is bound to oxygen, specific examples including

methylcarbamoyloxy, ethylcarbamoyloxy, n-propylcarbamoyloxy, isopropylcarbamoyloxy, n-butylcarbamoyloxy, sec-butylcarbamoyloxy, tert-butylcarbamoyloxy and the like.

[0045]

“Di-lower alkylcarbamoyloxy” is a group in which di-lower alkylcarbamoyl is bound to oxygen, specific examples including dimethylcarbamoyloxy, diethylcarbamoyloxy, ethylmethylcarbamoyloxy, di(n-propyl)carbamoyloxy, methylpropylcarbamoyloxy, diisopropylcarbamoyloxy and the like.

[0046]

“Lower alkylsulfonyl” is a group in which lower alkyl is bound to sulfonyl, specific examples including methylsulfonyl, ethylsulfonyl, n-propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, n-butylsulfonyl, sec-butylsulfonyl, tert-butylsulfonyl and the like.

[0047]

“Lower alkylsulfonylamino” is an amino one of whose hydrogen atoms is substituted with lower alkylsulfonyl, specific examples including methylsulfonylamino, ethylsulfonylamino, n-propylsulfonylamino, isopropylsulfonylamino, n-butylsulfonylamino, sec-butylsulfonylamino, tert-butylsulfonylamino and the like.]

[0048]

“Mono-lower alkylsulfamoyl” is a sulfamoyl one of whose hydrogen atoms is substituted with lower alkyl, specific examples including monomethylsulfamoyl, monoethylsulfamoyl, mono(n-propyl)sulfamoyl, monoisopropylsulfamoyl, mono(n-butyl)sulfamoyl, mono(sec-butyl)sulfamoyl, mono(tert-butyl)sulfamoyl and the like.

[0049]

“Di-lower alkylsulfamoyl” is a sulfamoyl whose two hydrogen atoms are substituted with lower alkyl groups, specific examples including dimethylsulfamoyl, diethylsulfamoyl, di(n-propyl)sulfamoyl, diisopropylsulfamoyl, di(n-butyl)sulfamoyl, di(sec-butyl)sulfamoyl, di(tert-butyl)sulfamoyl and the like.

[0050]

“(Lower alkylsulfamoyl)amino” is an amino one of whose hydrogen atoms is substituted with a lower alkylsulfamoyl, specific examples

including (monomethylsulfamoyl)amino, (monoethylsulfamoyl)amino, [mono(n-propyl)sulfamoyl]amino, (monoisopropylsulfamoyl)amino, [mono(n-butyl)sulfamoyl]amino, [mono(sec-butyl)sulfamoyl]amino, (tert-butylsulfamoyl)amino and the like.

[0051]

“(Di-lower alkylsulfamoyl)amino” is an amino one of whose hydrogen atoms is substituted with di-lower alkylsulfamoyl, specific examples including (dimethylsulfamoyl)amino, (diethylsulfamoyl)amino, (ethylmethylsulfamoyl)amino, [di(n-propyl)sulfamoyl]amino, (methylpropylsulfamoyl)amino, (diisopropylsulfamoyl)amino and the like.

[00052]

“(Mono-lower alkylsulfamoyl)lower alkylamino” is a “lower alkylamino” whose hydrogen on the nitrogen atom is substituted with mono-lower alkylsulfamoyl, specific examples including (monomethylsulfamoyl)methylamino, (monoethylsulfamoyl)methylamino, [mono(n-propyl)sulfamoyl]methylamino and the like.

[0053]

“(Di-lower alkylsulfamoyl)lower alkylamino” is a “lower alkylamino” whose hydrogen on the nitrogen atom is substituted with di-lower alkylsulfamoyl, specific examples including (dimethylsulfamoyl)methylamino, (diethylsulfamoyl)methylamino, [di(n-propyl)sulfamoyl]methylamino and the like.

[0054]

Where R^1 and Z together form, with the carbon atom to which they bind, a “3 to 6-membered aliphatic heterocyclic group”, examples of the aliphatic carbocycle include cyclopropane ring, cyclobutane ring, cyclopentane ring, cyclohexane ring and the like.

[0055]

Where R^1 and Z together form, with the carbon atom to which they bind, a “3 to 6-membered aliphatic heterocyclic group”, examples of the aliphatic heterocycle include aziridine ring, oxolan ring, pyrrolidine ring, piperidine ring, tetrahydropyran ring, tetrahydrofuran ring, dioxane ring, morpholine ring and the like.

[0056]

As examples of aliphatic carbocycle of the “3 to 10-membered

aliphatic carbocyclic group” represented by CY, cyclopropane ring, cyclobutane ring, cyclopentane ring, cyclohexane ring, cyclopentane ring, cyclohexene ring, cycloheptane ring, cyclooctane ring, cyclononane ring, cyclodecane ring and the like can be named.

[0057]

As examples of aliphatic heterocycle of the “3 to 10-membered aliphatic heterocyclic group” represented by CY, aziridine ring, oxolan ring, azetidine ring, pyrrolidine ring, piperidine ring, tetrahydrofuran ring, tetrahydropyran ring, 1,4-dioxane ring, morpholine ring, dihydropyridine ring and the like can be named.

[0058]

As an example of aromatic carbocycle of the “5- or 6-membered aromatic carbocyclic group” represented by CY, benzene ring may be named.

[0059]

As examples of aromatic heterocycle of the “5- or 6-membered aromatic heterocyclic group” represented by CY, pyran ring, pyrrole ring, thiophene ring, pyrazole ring, imidazole ring, triazole ring, tetrazole ring, oxazole ring, oxadiazole ring, thiazole ring, pyridine ring, pyrazine ring, pyrimidine ring, pyridazine ring and the like can be named.

[0060]

As examples of aromatic carbocycle of the “mono- or bi-cyclic aromatic carbocyclic group” represented by Ar, benzene ring and naphthalene ring can be named.

[0061]

As examples of aromatic heterocycle of the “mono- or bi-cyclic aromatic heterocyclic group” represented by Ar, pyran ring, pyrrole ring, thiophene ring, pyrazole ring, imidazole ring, oxazole ring, isoxazole ring, thiazole ring, isothiazole ring, oxadiazole ring, thiadiazole ring, triazole ring, tetrazole ring, pyridine ring, pyrazine ring, pyrimidine ring, pyridazine ring, indoline ring, benzofuran ring, benzothiophene ring, benzimidazole ring, benzoxazole ring, benzisoxazole ring, benzothiazole ring, benzisothiazole ring, indazole ring, purine ring, quinoline ring, isoquinoline ring, phthalazine ring, naphthyridine ring, quinoxaline ring, quinazoline ring, cinnoline ring, pteridine ring and the like can be named.

[0062]

As the substituent groups selected from Group α , the following can be named:

[Group α] halogen, hydroxyl, amino, nitro, oxo, mono-lower alkylamino, di-lower alkylamino, optionally halogen-substituted lower alkyl, optionally fluorine-substituted lower alkyloxy, lower cycloalkyloxy, lower alkyloxycarbonyl, (lower alkyloxycarbonyl) amino, (lower alkyloxycarbonyl)lower alkylamino, lower alkylcarbonyl, lower alkylcarbonyloxy, (lower alkylcarbonyl)amino, (lower alkylcarbonyl)lower alkylamino, carbamoyl, mono-lower alkylcarbamoyl, di-lower alkylcarbamoyl, carbamoylamino, mono-lower alkylcarbamoylamino, di-lower alkylcarbamoylamino, (mono-lower alkylcarbamoyl)lower alkylamino, (di-lower alkylcarbamoyl)lower alkylamino, carbamoyloxy, mono-lower alkylcarbamoyloxy, di-lower alkylcarbamoyloxy, lower alkylsulfonyl, lower alkylsulfonylamino, sulfamoyl, mono-lower alkylsulfamoyl, di-lower alkylsulfamoyl, sulfamoylamino, (mono-lower alkylsulfamoyl)amino, (di-lower alkylsulfamoyl)amino, (mono-lower alkylsulfamoyl)lower alkylamino and (di-lower alkylsulfamoyl)lower alkylamino.

[0063]

Also as the substituent groups selected from Group β , the following can be named:

[Group β]

nitro, aryloxy, lower cycloalkyl, lower cycloalkyloxy, lower alkylenedioxy, halogen, hydroxyl, optionally hydroxyl- or fluorine-substituted lower alkyl and optionally fluorine-substituted lower alkyloxy.

[0064]

“Pharmaceutically acceptable salts” of the compounds which are represented by the general formula [I] signify those customarily used salts which are permissible to be used in drug, specific examples including acid addition salts at amino or acid addition salts at nitrogen-containing heterocycle.

[0065]

As such acid addition salts, inorganic acid salts such as hydrochloride, sulfate, nitrate, phosphate, perchlorate and the like; organic acid salts such as maleate, fumarate, tartarate, citrate, ascorbate,

trifluoroacetate and the like; and sulfonic acid salts such as methanesulfonate, isethionate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and the like can be named.

[0066]

[Best Mode for Carrying out the Invention]

Compounds represented by the general formula [I]

In the compounds represented by the general formula [I],

R¹ may be, for example,

1) hydrogen atom,

2) hydroxyl group,

3) optionally halogen-substituted lower alkyl group,

4) aliphatic carbocyclic group in which R¹ and Z together form, with the carbon atom to which they bind, a 3 to 6-membered aliphatic carbocycle optionally having a substituent selected from Group α , or

5) aliphatic heterocyclic group in which R¹ and Z together form, with the carbon atom to which they bind, a 3 to 6-membered aliphatic heterocycle optionally having a substituent selected from Group α .

[0067]

As examples of optionally halogen-substituted lower alkyl, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, chloromethyl, fluoromethyl, dichloroethyl, difluoroethyl, trifluoromethyl, trifluoroethyl and the like can be named.

[0068]

Those cases in which R¹ and Z together form, with the carbon atom to which they bind, a 3 to 6-membered aliphatic carbocycle or aliphatic heterocycle will be explained later.

[0069]

Preferred R¹ includes hydrogen, hydroxyl and methyl.

[0070]

R², R³ and R⁵ stand for hydrogen or optionally halogen-substituted lower alkyl, independently of each other.

[0071]

Preferred R² includes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl and isopropyl.

[0072]

Preferred R^3 include hydrogen.

[0073]

Preferred R^5 include hydrogen and methyl.

[0074]

R^4 stands for hydrogen, halogen, hydroxyl or optionally halogen-substituted lower alkyl, independently of each other.

[0075]

As specific examples of R^4 , hydrogen, fluorine, chlorine, hydroxyl, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, fluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trifluoromethyl and the like can be named, preferred examples including hydrogen, fluorine and hydroxyl.

Particularly favorable combinations are:

- both are hydrogen atoms;
- one is hydrogen and the other is fluorine; or
- one is hydrogen and the other is hydroxyl.

[0076]

R^6 stands for halogen or optionally halogen-substituted lower alkyl, and n stands for an integer of 1 – 8.

[0077]

As specific examples of R^6 , hydrogen, fluorine, chlorine, hydroxyl, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, fluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trifluoromethyl and the like can be named, preferred examples including hydrogen, fluorine and methyl. In particular, hydrogen is recommended.

[0078]

W^1 and W^2 each stands for hydrogen, or they together form $-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, or $-CH_2-O-$.

[0079]

Preferred combinations of W^1 and W^2 include:

- both W^1 and W^2 are hydrogen atoms;
- W^1 and W^2 together form $-O-CH_2-$;
- W^1 and W^2 together form $-CH_2-CH_2-$; and
- W^1 and W^2 together form $-CH_2-O-$.

[0080]

Z stands for:

1) lower alkyl,

2) CY,

3) an aliphatic carbocyclic group in which R¹ and Z together form, with the carbon atom to which they bind, a 3 to 6-membered aliphatic carbocycle which may have substituent(s) selected from Group α , or

4) an aliphatic heterocyclic group in which R¹ and Z together form, with the carbon atom to which they bind, a 3 to 6-membered aliphatic heterocycle which may have substituent(s) selected from Group α .

In particular, CY is recommended.

[0081]

Examples of lower alkyl in Z include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl and isobutyl.

[0082]

CY stands for a cyclic group which may have one, two or more substituents selected from Group α , and it is selected from the group consisting of

1) 3 to 10-membered aliphatic carbocyclic groups,

2) 3 to 10-membered aliphatic heterocyclic groups,

3) 5 or 6-membered aromatic carbocyclic groups,

4) 5 or 6-membered aromatic heterocyclic groups.

[0083]

As rings in the cyclic groups represented by CY, for example, cyclopentane ring, cyclohexane ring, cyclopentene ring, cyclohexene ring, pyrrolidine ring, morpholine ring, piperazine ring, piperidine ring, benzene ring, pyridine ring, pyrazine ring, pyrimidine ring, pyrrole ring, pyrazole ring, imidazole ring, triazole ring, oxazole ring, imidazole ring, triazole ring, oxazole ring, oxadiazole ring, thiazole ring, tetrazole ring, dihydropyridine ring and the like can be named. Preferably, cyclopentane ring, cyclohexane ring, pyrrolidine ring, morpholine ring, piperazine ring, piperidine ring, benzene ring, dihydropyridine ring, pyridine ring, pyrazine ring, pyrimidine ring, pyrrole ring, pyrazole ring, imidazole ring, triazole ring, tetrazole ring, oxazole ring, oxadiazole ring, oxazolidine ring and thiazole ring.

[0084]

In CY, as specific examples of the substituents selected from Group α , fluorine, chlorine, oxo, methyl, ethyl, isopropyl, fluoromethyl,

trifluoromethyl, methoxy, ethoxy, cyclopropyloxy, trifluoromethoxy, isopropoxy, carbonyl, t-butyloxy, carbonyl, methanesulfonyl, acetamino, propionylamino and the like can be named. Of those, as preferred examples fluorine, chlorine, oxo, methyl, ethyl, trifluoromethyl, methoxy, methanesulfonyl, acetamino and propionylamino are recommended.

[0085]

As specific examples of CY, phenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 4-ethylphenyl, 4-isopropylphenyl, 4-fluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, pyridinyl, 2-fluoropyridinyl, pyridin-3-yl, pyrazinyl, pyrimidinyl, 2-fluoropyridin-4-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, 6-trifluoromethylpyridin-3-yl, 6-methoxypyridin-3-yl, pyrazinyl, pyrrol-1-yl, pyrazolyl, imidazolyl, imidazol-1-yl, 2-methylimidazol-1-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 4-methyl-1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,3,4-tetrazol-1-yl, 2,3,4-tetrazol-2-yl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyrrolidin-1-yl, piperidinyl, morpholinyl, dihydropyridinyl, 4-(t-butyloxycarbonyl)piperazinyl, 2-piperidin-1-yl, 2-pyridon-1-yl, 2-pyrrolidin-1-yl, oxazolidin-2-on-1-yl, 4-methanesulfonyl-piperazin-2-on-1-yl, cyclopentyl, 3-methylcyclopentyl, cyclohexyl, 4-methylcyclohexyl and the like can be named.

[0086]

Preferably, phenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 4-trifluoromethylphenyl, pyridinyl, pyridin-3-yl, pyrazinyl, pyrimidinyl, 6-fluoropyridin-3-yl, 2-fluoropyridin-4-yl, 6-trifluoromethylpyridin-3-yl, 6-methoxypyridin-3-yl, pyrrol-1-yl, pyrazolyl, imidazolyl, 2-methylimidazolyl, 4-methylimidazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 4-methyl-1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,3,4-tetrazol-1-yl, 2,3,4-tetrazol-2-yl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyrrolidin-1-yl, piperidinyl, morpholinyl, dihydropyridinyl, 2-piperidin-1-yl, 2-pyridon-1-yl, 2-pyrrolidin-1-yl, oxazolidin-2-on-1-yl, 4-methanesulfonyl-piperazin-2-on-1-yl, cyclopentyl and cyclohexyl are recommendable.

[0087]

As the 3 to 6-membered aliphatic carbocycles which Z and R¹ form together with the carbon atom to which they bind, specific examples include

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and the like can be named.
[0088]

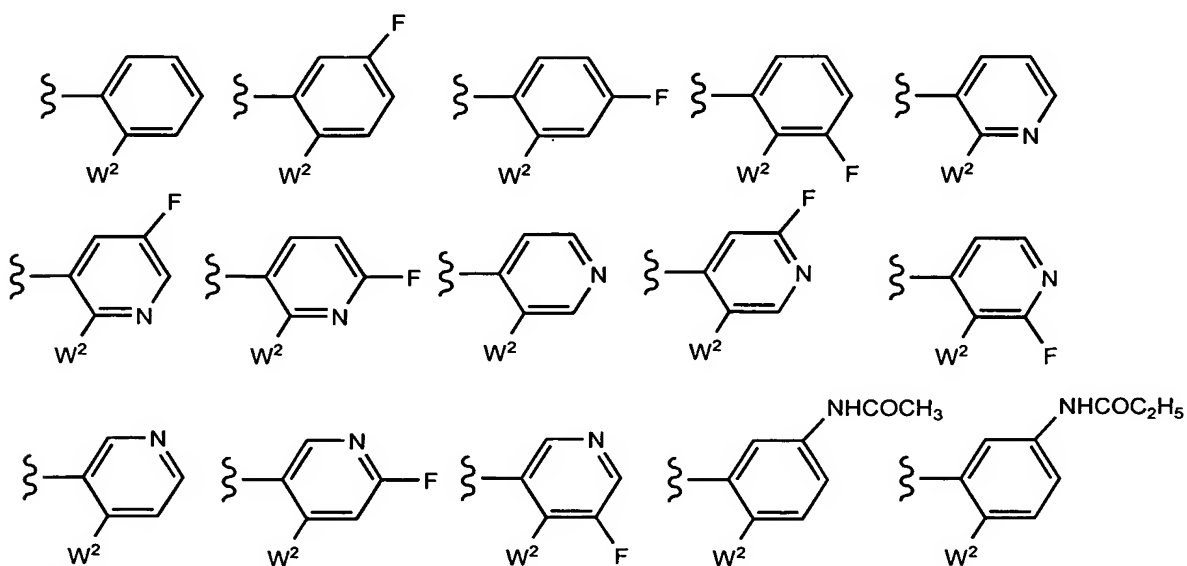
As the 3 to 6-membered aliphatic heterocycles which Z and R¹ together form with the carbon atom to which they bind, aziridin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-4-yl, 1-(t-butyloxycarbonyl)-piperidiny, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl and the like can be named.
[0089]

Y¹, Y², Y³ and Y⁴, each independently of each other, stand for methylene which optionally has substituent(s) selected from Group α , or nitrogen atom, with the proviso that not all of Y¹ through Y⁴ are simultaneously nitrogen atoms.
[0090]

As the substituent selected from Group α which the methylene may have, for example, fluorine, chlorine, methoxy, acetamino, propionylamino and the like can be named.
[0091]

Preferred specific examples of Y¹, Y², Y³ and Y⁴ are, independently of each other, -CH-, -CF-, -C(NHCOCH₃)-, -C(NHCOC₂H₅)- or -N-.
[0092]

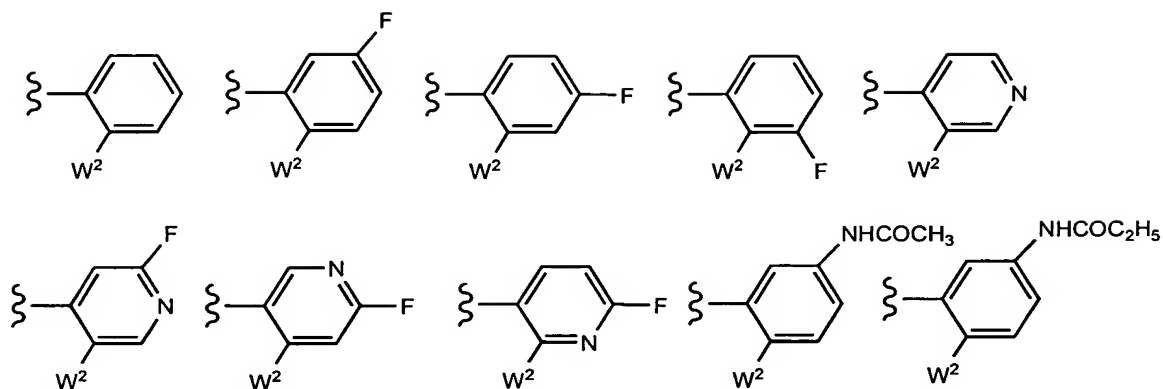
Preferred combinations of Y¹, Y², Y³, and Y⁴ are the following.
[Structure 11]



[0093]

Of those, preferably the following are recommended.

[Structure 12]



[0094]

Ar stands for mono- or bi-cyclic aromatic carbocyclic group or aromatic heterocyclic group, which may have one, two or more substituents selected from Group β .

[0095]

As preferred examples of the aromatic carbocycle or aromatic heterocycle of Ar, benzene ring, pyridine ring, pyrazine ring, pyrimidine ring, pyridazine ring, pyrrole ring, pyrazole ring, imidazole ring, thiazole ring, triazole ring and the like can be named. In particular, benzene ring, pyridine ring, pyrazine ring and pyrimidine ring are recommendable.

[0096]

Preferred substituents on Ar which are selected from Group β include fluoro, chloro, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, fluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, ethoxy, cyclopropyloxy and trifluoromethoxy and the like. In particular, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy and trifluoromethyl are recommendable.

[0097]

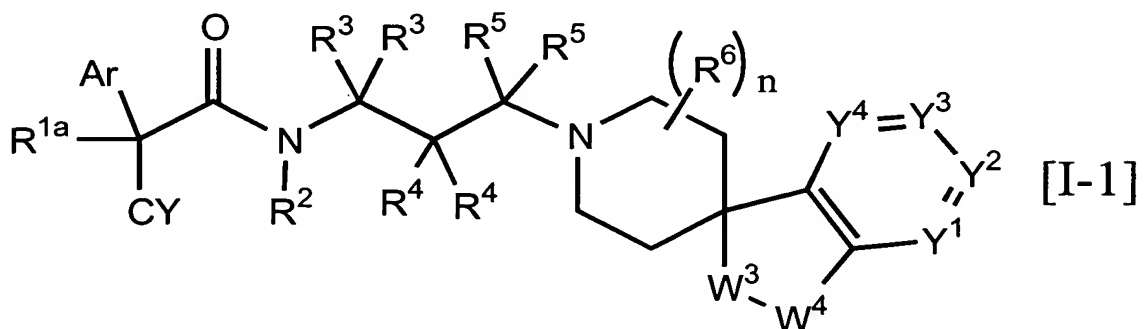
As specific examples of Ar, phenyl, 4-fluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 4-chlorophenyl, 3,4-dichlorophenyl, 4-tolyl, 4-ethylphenyl, 4-fluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, pyridinyl, 3-pyridinyl, 6-fluoropyridin-3-yl, 6-fluoropyridin-4-yl, 6-methoxypyridin-3-yl, 6-trifluoromethylpyridin-3-yl, imidazol-1-yl, 2-methylimidazol-1-yl, 4-methylimidazol-1-yl, thiazol-2-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, pyrazinyl, pyrimidinyl and the like can be named.

[0098]

As preferred examples of Ar, phenyl, 4-fluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 4-trifluoromethylphenyl, pyridinyl, 6-fluoropyridin-3-yl, 6-methoxypyridin-3-yl, 6-trifluoromethylpyridin-3-yl, pyrazinyl, pyrimidinyl and the like are recommendable.

[0099]

Of the compounds represented by the general formula [I], particularly those represented by the following general formula [I-1]:
[Structure 13]



[in which R^{1a} stands for hydrogen, hydroxyl, or optionally halogen-substituted lower alkyl,

W³ stands for -O- or -CH₂-,

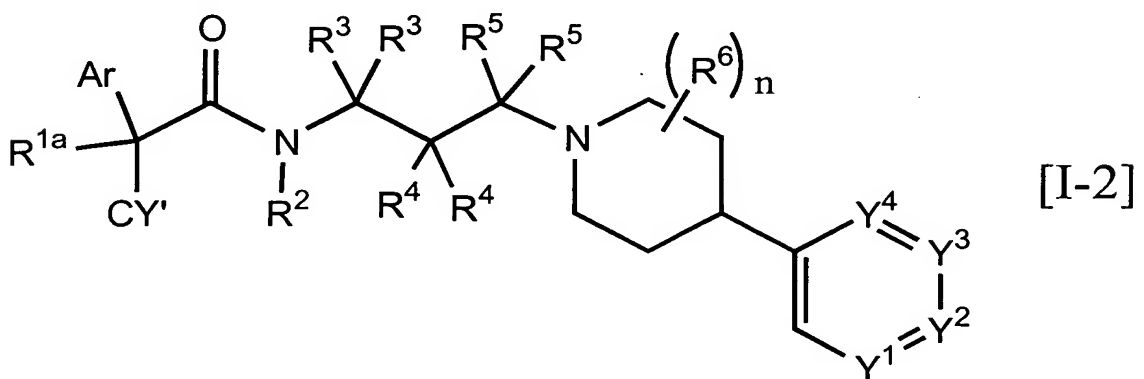
W⁴ stands for -CH₂- or -O-,

with the proviso that W³ and W⁴ are not -O- at the same time, and

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y¹, Y², Y³, Y⁴, CY, Ar and n have the same significations as above]; and

those represented by the general formula [I-2]:

[Structure 14]



[in which CY' stands for a substituent selected from the group

consisting of pyrrolyl, imidazolyl, lower alkylimidazolyl, 4-nitroimidazolyl, triazolyl, lower alkyltriazolyl, tetrazolyl, pyridonyl, 2-oxo-1-piperidinyl, 2-oxo-1-piperazinyl, 4-lower alkyl-2-oxo-1-piperazinyl, 4-lower alkylsulfonyl-2-oxo-1-piperazinyl and 4-lower alkylcarbonyl-2-oxo-1-piperazinyl, and

R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Ar and n have the same significations as above];

are novel substances and are especially recommendable compounds.

[0100]

W^3 represents $-O-$ or $-CH_2-$.

[0101]

W^4 represents $-CH_2-$ or $-O-$, provided that W^3 and W^4 are not $-O-$ at the same time.

[0102]

A preferred combination of W^3 and W^4 as follow;

$W^3 = -O-$, $W^4 = -CH_2-$, or

$W^3 = -CH_2-$, $W^4 = -O-$.

[0103]

Of those compounds represented by the general formula [I-1], the following are preferred:

(1) compounds of the general formula [I-1] in which R^{1a} is hydrogen, methyl or hydroxyl;

(2) compounds of above (1), in which R^2 is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl or isopropyl;

(3) compounds of above (1) or (2), in which R^3 are hydrogen atoms;

(4) compound of (1) – (3), in which R^a is selected from the group consisting of hydrogen, fluorine and hydroxyl;

(5) compounds of (1) – (4), in which R^5 is hydrogen or methyl;

(6) compounds of (1) – (5), in which R^6 are hydrogen atoms;

(7) compounds of (1) – (6), in which Y^1 , Y^2 , Y^3 and Y^4 are selected from the group consisting of $-CH-$, $-CF-$, $-C(NHCOCH_3)-$, $-C(NHCOC_2H_5)-$ and $-N-$;

(8) compounds of (1) – (7), in which the ring in the cyclic group in the cyclic group represented by CY is selected from the group consisting of cyclopentane ring, cyclohexane ring, pyrrolidine ring, morpholine ring,

piperazine ring, piperidine ring, benzene ring, dihydropyridine ring, pyridine ring, pyrazine ring, pyrimidine ring, pyrrole ring, pyrazole ring, imidazole ring, triazole ring, oxazole ring, oxadiazole ring, tetrazole ring, oxazolidine ring and thiazole ring;

(9) compounds of (1) – (8), in which CY is a substituent selected from the group consisting of phenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 4-trifluoromethylphenyl, pyridinyl, pyridin-3-yl, pyrazinyl, pyrimidinyl, 6-fluoropyridin-3-yl, 2-fluoropyridin-4-yl, 6-trifluoromethylpyridin-3-yl, 6-methoxypyridin-3-yl, pyrrol-1-yl, pyrazolyl, imidazolyl, 2-methylimidazolyl, 4-methylimidazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 4-methyl-1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,3,4-tetrazol-1-yl, 2,3,4-tetrazol-2-yl, thiazolyl, pyrrolidin-1-yl, piperidinyl, 2-piperidon-1-yl, 2-pyridon-1-yl, 2-pyrrolidon-1-yl, oxazolidin-2-on-1-yl, 4-methanesulfonyl-piperazin-2-on-1-yl, cyclopentyl and cyclohexyl;

(10) compounds of (1) – (9), in which the aromatic ring in the mono-or bi-cyclic aromatic carbocyclic group or aromatic heterocyclic group which are represented by Ar is selected from the group consisting of benzene ring, pyridine ring, pyrazine ring and pyrimidine ring;

(11) compounds of (1) – (10), in which Ar is a substituent selected from the group consisting of phenyl, 4-fluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 4-trifluoromethylphenyl, pyridinyl, 6-fluoropyridin-3-yl, 6-trifluoromethylpyridin-3-yl and 6-methoxypyridin-3-yl;

[0104]

As specific examples of CY' in the formula{[I-2]}, pyrrolyl, imidazolyl, lower alkyl - imidazolyl, 4-nitor imidazolyl, triazolyl, lower alkyl - triazolyl, tetrazolyl, pyridonyl, 2-oxo-1-piperadinylyl, 4-lower alkyl-2-oxo-piperadinylyl, 4-loweralkylsulfonyl-2-oxo-1- piperadinylyl, and 4-lower alkylcarbonyl-2-oxo-piperadinylyl.

[0105]

Among them, imidazolyl, lower alkyl - imidazolyl, triazolyl, lower alkyl - triazolyl, tetrazolyl, 2-oxo-1-piperidinyl, 2-oxo-1-piperazinyl, 4-loweralkylsulfonyl-2-oxo-1- piperazinyl, and 4-lower alkylcarbonyl-2-oxo-piperazinyl are recommended

[0106]

Of those compounds represented by the general formula [I-2], the following are preferred:

(1) compounds of the general formula [I-2] in which R^{1a} is hydrogen, methyl or hydroxyl;

(2) compounds of above (1), in which R² is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl or isopropyl;

(3) compounds of above (1) or (2), in which R³ are hydrogen atoms;

(4) compound of (1) – (3), in which R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, fluorine and hydroxyl;

(5) compounds of (1) – (4), in which R⁵ is hydrogen or methyl;

(6) compounds of (1) – (5), in which R⁶ are hydrogen atoms;

(7) compounds of (1) – (6), in which Y¹, Y², Y³ and Y⁴ are selected from the group consisting of –CH–, –CF–, –C(NHCOCH₃)–, –C(NHCOC₂H₅)– and –N–;

(8) compounds of (1) – (7), in which the aromatic ring in the mono- or bi-cyclic aromatic carbocyclic group or aromatic heterocyclic group which are represented by Ar is selected from the group consisting of benzene ring, pyridine ring, pyrazine ring, and pyrimidine ring;

(9) compounds of (1) – (8), in which Ar is a substituent selected from the group consisting of phenyl, 4-fluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 4-trifluoromethylphenyl, pyridinyl, 6-fluoropyridin-3-yl, 6-trifluoromethylpyridin-3-yl, and 6-methoxypyridin-3-yl;

[0107]

Of the compounds represented by the general formula [I], the following are particularly recommendable:

• 2-(3,4-difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide,

• 2-(3,4-difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(spiro[5-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide,

• 2-(3,4-difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-N-[3-(spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide,

• 2-(3,4-difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-methyl-1H-imidazole-1-

yl)-N-[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide,

• 2,2-bis(6-fluoro-3-pyridinyl)-N-methyl-N-[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide,

• 2-(6-fluoro-3-pyridinyl)-2-(4-fluorophenyl)-N-methyl-N-[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide,

•

2,2-bis(6-fluoro-3-pyridinyl)-2-(4-fluorophenyl)-N-methyl-N-[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide,

• 2-(3,4-difluorophenyl)-N-ethyl-2-(4-methanesulfonyl)-2-oxo-1-piperazinyl)-N-[3-(spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide,

• 2-(4-fluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide,

• 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(4-(methansulfonyl)-2-oxo-1-piperazinyl)-N-methyl-[3-(4-(3-(acetoamino)phenyl)-1-piperidinyl)propyl]-acetamide,

• 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(4-(methansulfonyl)-2-oxo-1-piperazinyl)-N-methyl-[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide,

• 2-(3,4-difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)-N-[3-(4-(3-(propionylamino)phenyl)-1-piperidinyl)propyl]-acetamide,

• 2-(3,4-difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)-N-[3-(4-(3-(acetoamino)phenyl)-1-piperidinyl)propyl]-acetamide,

• 2-(3,4-difluorophenyl)-N-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-[3-(4-(3-(propionylamino)phenyl)-1-piperidinyl)propyl]-acetamide,

• 2-(3,4-difluorophenyl)-N-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-[3-(4-(3-(acetoamino)phenyl)-1-piperidinyl)propyl]-acetamide,

• 2-(4-fluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)-N-[3-(4-(3-(propionylamino)phenyl)-1-piperidinyl)propyl]-acetamide,

• 2-(4-fluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)-N-[3-(4-(3-(acetoamino)phenyl)-1-piperidinyl)propyl]-acetamide,

• 2-(4-fluorophenyl)-N-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-[3-(4-(3-(propionylamino)phenyl)-1-piperidinyl)propyl]-acetamide,

• 2-(4-fluorophenyl)-N-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-[3-(4-(3-(acetoamino)phenyl)-1-piperidinyl)propyl]-acetamide, and the like are

recommendable.

[0108]

Production processes of compounds represented by the general formula [I]

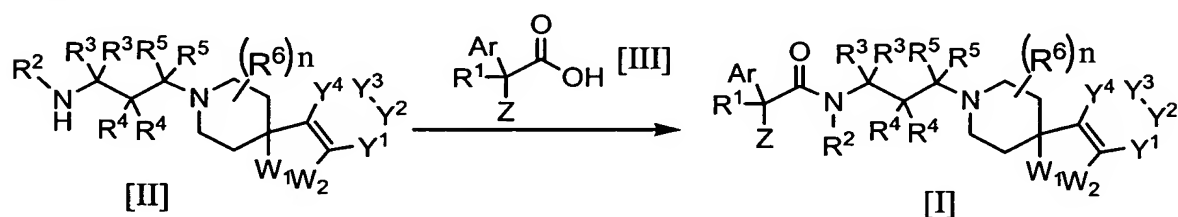
Compounds which are represented by the general formula [I] can be produced by, for example, suitably combining the following production processes.

[0109]

Production Process 1

[Structure 15]

Reaction scheme 1



[in the formulae, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Ar, W₁, W₂, Z and n have the earlier given significations].

Production process 1 produces a compound of the general formula [I] by amidating a compound of the general formula [II] and a compound of the general formula [III].

[0110]

The amidation can be conducted by per se known methods, for example, one comprising reacting a compound represented by the general formula [II] with a compound represented by the general formula [III] in the presence of a condensing agent, or one comprising activating carboxylic acid moiety of a compound represented by the general formula [III] by a conventionally known means to convert it to a reactive derivative and then amidating said derivative with a compound represented by a general formula [II] (cf. "Fundamentals and Experiments of Peptide Synthesis", Nobuo IZUMIYA, et al., Maruzen Publishing Co., 1983, for both of these methods).

[0111]

1) Method of amidation in the presence of a condensing agent

A compound represented by the general formula [II] is amidated with a compound of the general formula [III] in the optional presence,

preferably in the presence, of, for example, N-hydroxybenzotriazole (HoBt), using a condensing agent such as 1,3-dicyclohexylcarbodiimide, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)- carbodiimide hydrochloride (EDCl) and the like, to provide a compound represented by the general formula [II].

[0112]

The use ratio of the compound of the general formula [II] and that of the general formula [III] is, for example, in the range of 0.9 – 2.0 moles, preferably 1.0 – 1.5 moles of the compound represented by the general formula [III] per mole of the compound represented by the general formula [II].

[0113]

Also as exemplary use rate of the condensing agent, 1.0 – 2.0 moles, preferably 1.0 – 1.5 moles, per mole of the compound represented by the general formula [III] is recommended.

[0114]

When N-hydroxybenzotriazole is used, its exemplary use rate can range 0.9 – 2.0 moles, preferably 1.0 – 1.2 moles, per mole of the compound represented by the general formula [II].

[0115]

Furthermore, dimethylaminopyridine may be added to the reaction system for accelerating the reaction, at a use rate of, for example, 0.1 – 1.0 mole, preferably 0.1 – 0.5 mole, per mole of the compound represented by the general formula [II].

[0116]

The amidation reaction may be conducted in an organic solvent, examples of suitable solvent including ether solvents such as 1,4-dioxane (“dioxane”), tetrahydrofuran (“THF”), diethyl ether (“ether”) and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene, chlorobenzene and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloroethane, chloroform, dichloromethane, carbon tetrachloride and the like; pyridine, ethyl acetate, N,N-dimethylformamide (“DMF”), dimethylsulfoxide (“DMSO”) and the like.

[0117]

The reaction temperature may range, for example, 0 – 80°C, preferably 20 – 50°C, and the reaction time, 1 – 48 hours.

[0118]

2) Method of amidation via reactive derivative form

An object compound is obtained by converting a compound (carboxylic acid) represented by the general formula [III] to a "reactive derivative" by such methods as:

a) conversion to an acid chloride with a chlorinating agent such as thionyl chloride, oxalyl chloride, phosphorus oxychloride or the like (acid chloride method),

b) conversion to a mixed acid anhydride using isobutyl chloroformate, methyl chloroformate or the like (mixed acid anhydride method), or

c) conversion to active esters such as p-nitrophenyl ester, N-hydroxysuccinimide ester or the like (active ester method) and thereafter subjecting the resulting reactive derivative, either as isolated or without isolation, to an amidation reaction with a compound (amine) represented by the general formula [II]. Preparation of such reactive derivatives, furthermore, can be conducted following those methods described in, for example, "Fundamentals and Experiments of Peptide Synthesis" (Nobuo IZUMIYA, et al, Maruzen Publishing Co., 1983).

[0119]

As the use rate of the "reactive derivative" in the amidation, for example, a range of 0.8 – 3.0 moles, preferably 1.1 – 1.3 moles, per mole of the compound represented by the general formula [II] is recommended.

[0120]

This reaction can be accelerated by conducting it in the presence of a basic catalyst. As examples of useful basic catalyst, alkali metal carbonates such as lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate and the like; alkali metal hydrogencarbonates such as sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate and the like; and organic bases such as triethylamine, diisopropylethylamine, tri-n-butylamine, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nonene, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene, pyridine, N, N-dimethylaminopyridine and the like can be named.

[0121]

As use rate of the basic catalyst, for example, 0.1 – 2.0 moles, preferably 0.1 – 1.2 moles, per mole of the "reactive derivative" is

recommended.

[0122]

As the reaction solvent, those named in the above can be used, and as the reaction temperature, for example, $-50 - 80^{\circ}\text{C}$, preferably $0 - 30^{\circ}\text{C}$ are recommended. Exemplary reaction time ranges about 30 minutes – 24 hours, while preferably 30 minutes – 15 hours is recommended.

[0123]

Also in the amidation reaction using the reactive derivative, dimethylaminopyridine may be used for accelerating the reaction.

[0124]

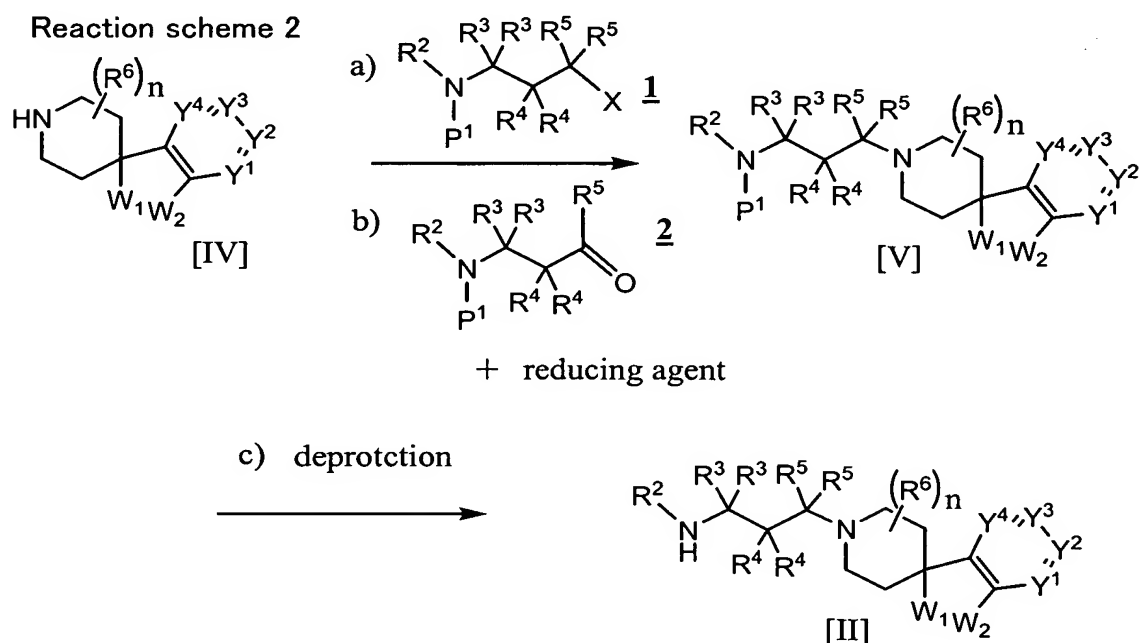
Upon extracting and purifying the solution mixture containing a compound represented by the general formula [I] as obtained according to any of the above methods, the compound of the general formula can be isolated.

[0125]

Production processes of the compounds represented by the general formula [II]

Compounds which are represented by the general formula [II] can be prepared by the following processes.

[Structure 16]



(in which P^1 stands for a protective group such as t-butyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, 9-fluorenyl methoxy carbonyl and

the like and when R = H as P¹, an imide-type protective group, e.g., phthalimide, may be named; X stands for a halogen atom such as chlorine, bromine, iodine and the like; and R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y¹, Y², Y³, Y⁴, W¹, W² and n have the earlier given significations).

[0126]

A compound represented by the general formula [II] can be obtained by converting a compound represented by the general formula [IV] (which is prepared by a method as described in, for example, J. Med. Chem., 38, 2009, 1995) to a compound represented by the general formula [V] through

a) alkylation using the compound 1, or

b) reductive alkylation using the compound 2,

and successively deprotecting the protective group P¹ on the compound represented by the general formula [V].

[0127]

Said alkylation reaction of the compound represented by the general formula [IV] with compound 1 can be conducted by the means known per se.

[0128]

When reductive alkylation is intended, the compound represented by the general formula [IV] and the compound 2 are reacted in the presence of a reducing agent (e.g, sodium cyanoborohydride) according to a known method (e.g., see J. Org. Chem., Vol.50, p. 1927, 1985).

[0129]

A compound represented by the general formula [II] can be also prepared by the methods as described in WO02/088089, WO96/40136 or WO98/57940.

[0130]

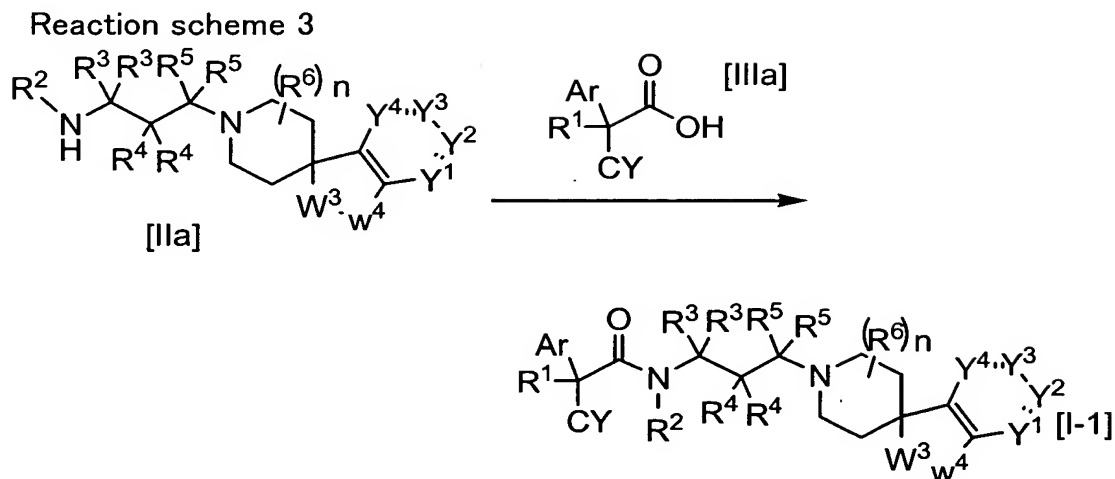
Production processes of the compounds represented by the general formula [I-1] or [I-2]

Compounds represented by the general formula [I-1] or [I-2] can be prepared by those processes similar to the production processes of the compounds represented by the general formula [I]. For example, compounds of the general formula [I-1] can be prepared through amidation reaction of compounds of a general formula [IIa] with those of a general formula [IIIa] as in the following reaction process 3, in the manner following the production process 1.

[0131]

Production Process 3

[Structure 17]



[in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Ar, CY, W^3 , W^4 and n have the earlier given significations]

[0132]

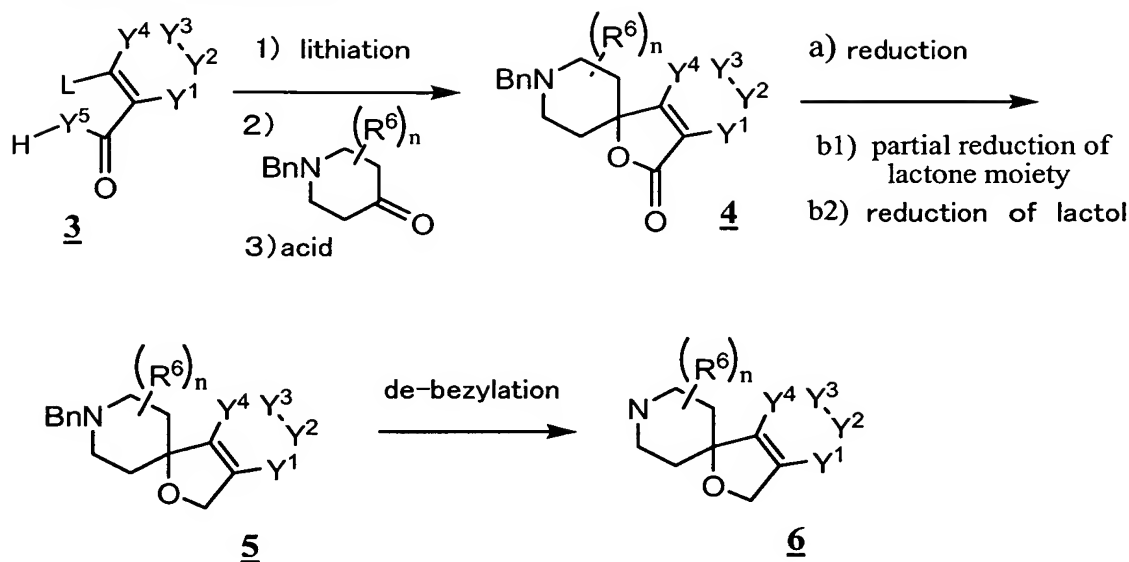
In particular, compound 6 which corresponds to the spiro ring moiety in those compounds represented by the general formula [I-1] can be prepared by processes known from literature references (e.g., see WO02/088089). It can also be prepared by the following production process 4.

[0133]

Production Process 4

[Structure 18]

reaction scheme4



[in which L stands for hydrogen or halogen, Y⁵ stands for –O– or –NR, R standing for C₁ –C₃ lower alkyl, Bn stands for benzyl, and R⁶, Y¹, Y², Y³, Y⁴ and n have the earlier given significations.].

[0134]

A commercially available compound **3** is lithiated in THF at –78°C, to which a benzylpiperidin-4-one derivative is added, stirred for 2 hours at –78°C, and the product is cyclized with an acid such as hydrochloric acid to provide a compound **4**. Successively, carbonyl group in the compound **4** is reduced with borane to provide a compound **5**. The compound **5** can also be obtained by partially reducing the lactone moiety of compound **4** to lactol with diisobutylaluminium hydride and further reducing the lactol with triethylsilane under acidic condition. Successively de-benzylation reaction of the compound **5** is conducted by catalytic reduction of its benzyl group using palladium-on-carbon catalyst, to provide a compound **6**. Using the compound **6** as the starting material, the reaction following the production Process 2 is conducted to provide a compound represented by the general formula [IIa].

[0135]

Compounds of the general formula [IIIa] are those of the general formula (III) in which Z is limited to CY, and can be prepared by production processes of compounds of the general formula [III].

Production methods of the compounds represented by the general formula
[III]

[Structure 19]

$$\begin{array}{l}
 \text{Ar-CHO} \xrightarrow[2) \text{ Oxidation}]{1) \text{ ZMgX1 or ZLi}} \text{ } \\
 \text{7} \\
 \text{Z-CHO} \xrightarrow[2) \text{ Oxidation}]{1) \text{ ArMgX1 or ArLi}} \text{ } \\
 \text{8}
 \end{array}
 \left. \vphantom{\begin{array}{l} \text{Ar-CHO} \\ \text{Z-CHO} \end{array}} \right\}$$

$$\text{Ar-C(=O)-Z} \xrightarrow[\text{NaH}]{(\text{CH}_3)_3\text{SI}} \text{Ar-C(OH)(Z)-CH}_2\text{Ar}$$

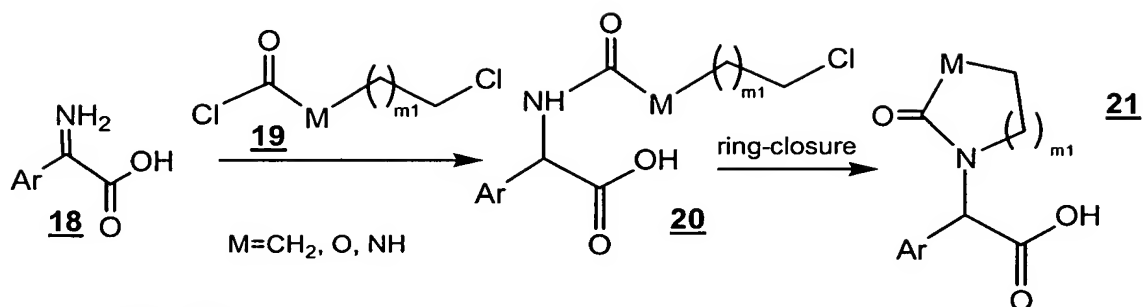
$$\text{Ar-C(=O)-Z} \xrightarrow{\text{H}_2/\text{Pd/C}} \text{Ar-CH}_2\text{-CH(OH)-Z}$$

$$\text{Ar-C(=O)-Z} \xrightarrow{\text{Oxidation}} \text{Ar-CH}_2\text{-COOH}$$

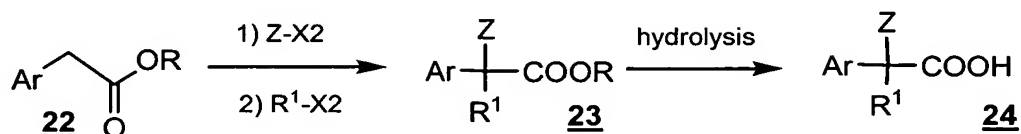
$$\begin{array}{c}
 \text{X}^2 \\
 | \\
 \text{Ar}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{OR} \\
 \text{13}
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{base}]{\text{Z-H}}
 \begin{array}{c}
 \text{Z} \\
 | \\
 \text{Ar}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{OR} \\
 \text{14}
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{hydrolysis}}
 \begin{array}{c}
 \text{Z} \\
 | \\
 \text{Ar}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{OH} \\
 \text{12}
 \end{array}$$

$$\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{OR} \xrightarrow{\text{ZMgX1 or ZLi}} \text{Ar}-\text{C}(\text{OH})(\text{Z})-\text{C}(=\text{O})-\text{OR} \xrightarrow{\text{hydrolysis}} \text{Ar}-\text{C}(\text{OH})(\text{Z})-\text{COOH} \quad \mathbf{17}$$

Production Method D



Production Method E



[in the formulae, X1 stands for chlorine, bromine or iodine; X2 stands for a leaving group such as chlorine, bromine, iodine, methanesulfonyloxy, p-toluenesulfonyloxy and the like; M stands for $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ or $-\text{NH}-$; m1 stands for 1 or 2; and Ar, Z, R and R¹ have the earlier given significations].
[0137]

Production method A

Compound 7 (e.g., benzaldehyde, 3,4-difluorobenzaldehyde or the like) is reacted either with ZMgX1 which is a Grignard reagent (e.g., phenylmagnesium bromide, cyclopentylmagnesium bromide or the like); or Z-Li which is a lithium compound (e.g., phenyllithium, 4-fluorophenyllithium, 2-thiazolylithium, 2-fluoro-5-pyridyllithium, 6-methoxy-3-pyridyllithium or the like), and thereafter oxidized to provide compound 9. Compound 8 can also be converted to compound 9, by reacting it with ArMgX1 which is a Grignard reagent or with Ar-Li which is a lithium compound, and thereafter oxidizing the product with manganese dioxide or the like. Compound 9 is then subjected to a carbon-increasing reaction using trimethylsulfonium iodide in the presence of sodium hydride (e.g., see J. Heterocycl. Chem., Vol. 25, p.1917, 1988) to be converted to compound 10, which is subsequently hydrogenated in the presence of palladium-on-carbon catalyst to be converted to compound 11. Compound 11 is successively oxidized with chromic acid to provide compound 12. As the lithium compound (Z-Li or Ar-Li), those which are commercially available can be used, or they can be easily prepared by mixing corresponding halogen derivatives with $n\text{-BuLi}$.

[0138]

Production method B

Compound 13 is converted to compound 14 through reaction with Z – H in the presence of a base such as triethylamine sodium hydride or the like. Compound 14 is then hydrolyzed to be converted to compound 12. Here as Z – H, those having aliphatic heterocycle or aromatic heterocycle are preferred, examples of which include imidazole, 2-methylimidazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, pyrazole, 4-mesylpiperazin-2-one and the like.

[0139]

Production method C

Compound 15 and ZMgX₁ or Z-Li are subjected to an addition reaction following the production method A, to form compound 16. Successively hydrolyzing the compound 16, compound 17 is obtained.

[0140]

Production method D

Compound 18 is subjected to an acylation reaction using compound 19, in the presence of a base such as triethylamine, to provide compound 20. The compound 20 is treated with a base such as potassium tert-butoxide to effect a ring-closing reaction and provide compound 21.

[0141]

Production method E

Compound 22 is stepwisely reacted with Z-X₂ and R¹-X₂ (e.g., cyclopentyl bromide, methyl iodide or the like) in the presence of a base such as sodium hydride, lithium diisopropylamide or the like, to form compound 23. Then the compound 23 is hydrolyzed to compound 24.

[0142]

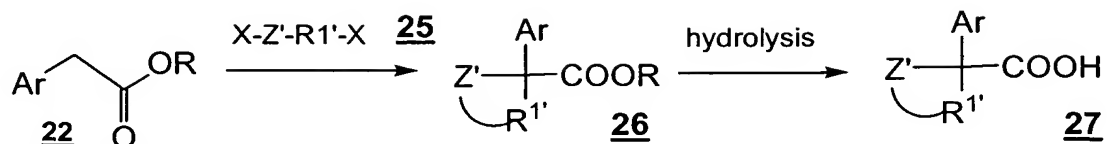
Production method F

Whereas, those compounds represented by the general formula [III] can be prepared by Production method F, in case R¹ and Z in the compounds represented by the general formula [I] together form a 3 to 6-membered ring with the carbon atom to which they bind.

[0143]

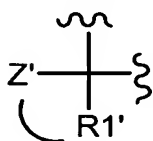
[Structure 20]

Production Method F



[in the formulae, Z' and R^{1'} stand for a 3- to 6-membered aliphatic carbocyclic group or aliphatic heterocyclic group of a formula

[Structure 21]



, which may have a substituent selected from Group α , R stands for C₁ – C₃ lower alkyl, and X and Ar have the earlier given significations].

[0144]

A commercially available compound 22 is reacted with compound 25 in the presence of a base such as sodium hydride, lithium diisopropylamide or the like, to provide compound 26. Successively an ester of the compound 26 is hydrolyzed to compound 27. Here as examples of the compound 25, 1,2-dibromoethane, di(2-chloroethyl)ether, bis(2-bromoethyl)carbamic acid-t-butyl ester and the like can be named.

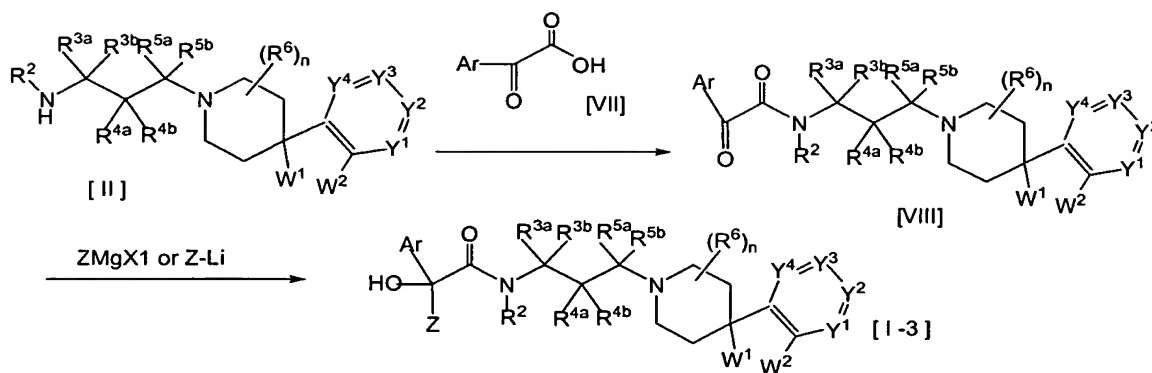
[0145]

Production process 5

Compounds which are represented by the general formula [I-3], i.e., compounds of the general formula [I] whose R¹ is hydroxyl can be prepared also by the following method.

[Structure 22]

Reaction scheme 5



[in the formulae, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , W^1 , W^2 , Ar, Z, X1 and n have the earlier given significations].

[0146]

That is, a compound represented by the general formula [II] and a compound represented by the general formula [VII] are amidated following the Production process 1, to form a compound represented by the general formula (VIII). Successively the compound of the general formula (VIII) is reacted with Z-MgX1 or Z-Li which are organometal reagent, to obtain a compound represented by the general formula [I-3]. The reaction of compound of the general formula [VIII] with said organometal reagent can be conducted following production method C. As the compounds represented by the general formula [VII], those listed in Referential Examples can be used.

[0147]

In the foregoing Production processes 1 – 5, when such groups as amino, hydroxyl, carboxyl, oxo, carbonyl and the like which do not participate in the reaction are present in the reactant(s), they can be suitably protected with protective groups of amino, hydroxyl, carboxyl, oxo or carbonyl, respectively, before carrying out the reactions. After each of the reactions, the protective groups can be removed.

[0148]

As “amino-protective group”, aralkyl such as benzyl, p-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, benzhydryl, trityl and the like; lower alkanoyl such as formyl, acetyl, propionyl, butyryl, pivaloyl and the like; benzoyl; arylalkanoyl such as phenylacetyl, phenoxyacetyl and the like; lower alkoxycarbonyl such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propyloxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl

and the like; aralkyloxycarbonyl such as benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, phenethyloxycarbonyl, fluorenylmethoxycarbonyl and the like; lower alkylsilyl such as trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl and the like and phthaloyl and the like can be named. In particular, acetyl, pivaloyl, benzoyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl and phthaloyl are recommended.

[0149]

As "hydroxyl-protective group", for example, lower alkyl such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, tert-butyl and the like; lower alkylsilyl such as trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl and the like; lower alkoxymethyl such as methoxymethyl, 2-methoxyethoxymethyl and the like; tetrahydropyranyl; trimethylsilylethoxymethyl; aralkyl such as benzyl, p-methoxybenzyl, 2,3-dimethoxybenzyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, trityl and the like; and acyl such as formyl, acetyl and the like can be named. In particular, methyl, methoxymethyl, tetrahydropyranyl, trityl, trimethylsilylethoxymethyl, tert-butyldimethylsilyl and acetyl are recommended.

[0150]

As "carboxyl-protective group", for example, lower alkyl such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, tert-butyl and the like; lower haloalkyl such as 2,2,2-trichloroethyl and the like; lower alkenyl such as 2-propenyl; and aralkyl such as benzyl, p-methoxybenzyl, p-nitrobenzyl, benzhydryl, trityl and the like can be named. In particular, methyl, ethyl, tert-butyl, 2-propenyl, benzyl, p-methoxybenzyl and benzhydryl are recommended.

[0151]

As "oxo- or carbonyl-protective groups", acetals and ketals such as ethylene ketal, trimethylene ketal, dimethyl ketal and the like can be named.

[0152]

Means for removing protective groups differ depending on kind of the protective groups and stability of individual compounds represented by the general formula [I]. For example, the removal is conducted following those methods described in literature [cf. Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons Co., (1981)] or those analogous thereto, by solvolysis using acid or base, i.e., a method of having, for

example, from 0.01 mole to a large molar excess of acid, preferably trifluoroacetic acid, formic acid, hydrochloric acid or the like; or from equimolar to a large molar excess of base, preferably potassium hydroxide, calcium hydroxide or the like, act on the object compound; chemical reduction using hydrogenated metal complex or by catalytic reduction using palladium-on-carbon catalyst or Raney nickel catalyst.

[0153]

Compounds which are obtained by the foregoing methods can be easily isolated and purified by heretofore known separation means. As such means, for example, solvent extraction, recrystallization, column chromatography, liquid chromatography, preparative chromatography and the like can be named.

[0154]

Compounds of the present invention may have stereoisomers or tautomers such as optical isomers, diastereo isomers, geometrical isomers or the like, depending on the form of their substituents. All of these stereoisomers, tautomers and their mixtures are encompassed by the compounds of the present invention.

[0155]

Pharmaceutical compositions containing the compounds represented by the general formula [I]

Those compounds of the present invention can be administered orally or parenterally, and when formulated into preparation forms adapted for administration, can provide preventing or treating agents for metabolic disorders represented by obesity, diabetes, hormone disorder, hyperlipidemia, gout, fatty liver, hepatitis and cirrhosis; cardiovascular disorders, represented by stenocardia, acute or congestive heart failure, myocardial infarction, coronary atherosclerosis, hypertension, renal diseases and electrolyte abnormality; central nervous system or peripheral nervous system disorders represented by bulimia, emotional disturbance, depression, anxiety, epilepsy, delirium, dementia, schizophrenia, attention-deficit hyperactivity disorder, memory impairment, sleep disorders, cognitive failure, dyskinesia, paresthesias, smell disorders, morphine tolerance, drug dependence and alcoholism; reproductive disorders represented by infertility, preterm labor and sexual dysfunction;

digestive disorders; respiratory disorders; cancer or pigmentation. In particular, they are useful as preventing or treating agents for obesity.
[0156]

In the occasions of clinical use of the compounds of the present invention, the compounds may be formulated into various forms of preparation with addition of pharmaceutically acceptable carriers according to the mode of administration, and thereafter administered. As carriers in such occasions, various additives heretofore known in the field of medical preparations can be used, examples of which include gelatine, lactose, sucrose, titanium dioxide, starch, crystalline cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, corn starch, microcrystalline wax, white petrolatum, magnesium metasilicate aluminate, anhydrous calcium phosphate, citric acid, trisodium citrate, hydroxypropyl cellulose, sorbitol, sorbitan fatty acid ester, polysorbate, sucrose fatty acid ester, polyoxyethylene, hardened castor oil, polyvinylpyrrolidone, magnesium stearate, light silicic anhydride, talc, vegetable oil, benzyl alcohol, gum arabic, propylene glycol, polyalkylene glycol, cyclodextrin or hydroxypropylcyclodextrin and the like.

[0157]

As the preparation forms formulated as mixtures of these carriers and the compounds of the present invention, for example, solid preparations such as tablet, capsule, granule, powder or suppository; and liquid preparations such as syrup, elixir, or injection and the like can be named, which can be prepared following heretofore known methods in the field of medical preparations. Furthermore, liquid preparations may take such a form as to be dissolved or suspended in water or in other suitable medium immediately before use. Particularly, injections can be dissolved or suspended in physiological brine solution or glucose solution where necessary, and buffer or preservative may further be added thereto.

[0158]

Those preparations can contain the compounds of the present invention at a rate of 1.0 – 100% by weight, preferably 1.0 – 60% by weight, to the whole of individual pharmaceutical preparation; and 0 – 99.0% by weight, preferably 40 – 99.0% by weight, of pharmaceutically acceptable carrier. These preparations may also contain therapeutically active other

compound(s), for example, treating agents for diabetes, hypertension, arterial sclerosis and the like.

[0159]

In case of using the compounds of the present invention as preventing or treating agents of said diseases or sicknesses, their dosages and administration frequency differ depending on sex, age, body weight and seriousness of symptoms of individual patients and the kind and scope of intended therapeutic effect. Whereas, generally for oral administration, it is preferred to administer 0.01 – 20 mg/kg per day per adult patient, as a single dose or several divided doses. For parenteral administration preferably 0.002 – 10 mg/kg is administered as a single dose or several divided doses. Depending on symptoms, preventing administration is permissible.

[0160]

Example

Hereinafter the present invention is explained in detail referring to working Examples, it being understood that the invention is in no sense limited by said Examples. As the silica gel for columns, Wakogel™ C-300 (Wako Pure Chemical Industries Ltd.) and that for reversed phase columns, YMC-GEL™ ProC18 (K. K. YMC) were used. Mass spectra were measured with Quattro II (Micro Mass Co.).

[0161]

Referential Example 1

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidiny)acetic acid

(1) To a solution of 3,4-difluorophenylglycine (8.27g) and triethylamine (18.5ml) in dioxane-water (50ml – 50 ml), 4-chlorobutyryl chloride (5.3ml) was added dropwise under cooling with ice. Thereafter the system was stirred for 30 minutes at the same temperature, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was made acidic with diluted hydrochloric acid, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting solid was washed with ether, to provide 2-[(4-chlorobutanoyl)amino]-2-(3,4-difluorophenyl) acetic acid (6.22g) as a white solid.

(2) To a solution of above compound (3.17g) in THF (35ml),

tert-butoxypotassium (2.56g) was added in three fractional amounts under cooling with ice. The reaction liquid was stirred for an hour under cooling with ice, followed by addition of diluted hydrochloric acid and extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting solid was washed with ether and the title compound (2.37g) was obtained as colorless crystals.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃,δppm):1.82-1.97(2H,m),
2.26-2.30(2H,m),2.94-2.98(1H,m),3.47-3.49(1H,m),
5.64(1H,s),7.09-7.15(1H,m),7.32-7.47(1H,m).

[0162]

Referential Example 2

2-(4-Chlorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidiny)acetic acid

Referential Example 1 was repeated except that 3,4-difluorophenylglycine used in Referential Example 1-(1) was replaced with 4-chlorophenylglycine, to provide the title compound.

¹H-NMR(300MHz,d₆-DMSO,δppm):1.65-2.10(2H,m),
2.10-2.40(2H,m),2.75-3.00(1H,m),3.35-3.60(1H,m),5.66(1H,s),
7.20-7.55(4H,m).

ESI-MS Found:m/z 253[M-H]⁻

[0163]

Referential Example 3

2-(4-Fluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidiny)acetic acid Referential Example 1 was repeated except that 3,4-difluorophenylglycine used in Referential Example 1-(1) was replaced with 4-fluorophenylglycine, to provide the title compound.

¹H-NMR(300MHz,d₆-DMSO,δppm):1.65-2.10(2H,m),
2.10-2.45(2H,m),2.70-3.00(1H,m),3.20-3.70(1H,m),5.67(1H,s),
7.0-7.45(4H,m).

ESI-MS Found:m/z 236[M-H]⁻

[0164]

Referential Example 4

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-piperidiny)acetic acid Referential Example 1 was repeated except that 4-chlorobutyryl chloride used in Referential Example 1-(1) was replaced with 4-chloropentanoyl chloride, to

provide the title compound as colorless crystals.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 1.50-1.80(4H,m),
2.20-2.40(2H,m), 2.80-3.05(1H,m), 3.15-3.45(1H,m), 5.82(1H,s),
7.05-7.25(1H,m), 7.30-7.60(2H,m).

ESI-MS Found: m/z 268[M+H] $^-$

[0165]

Referential Example 5

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)acetic acid

To a solution of 3,4-difluorophenylglycine (3.00g) and triethylamine (6.7ml) in dioxane-water (15 ml – 15 ml), 2-chloroethyl chloroformate (1.7 ml) was added dropwise under cooling with ice. Thereafter the system was stirred for 30 minutes at the same temperature, and for further an hour at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, water was added to the residue which was subsequently extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The residue was dissolved in THF (30 ml), and to the solution *t*-butoxypotassium (4.0 g) was added in three fractional amounts under cooling with ice. The reaction liquid was stirred for 30 minutes under cooling with ice, diluted hydrochloric acid was added, and extracted with ether. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting solid was washed with hexane-ether, to provide the title compound as colorless crystals.

[0166]

Referential Example 6

(1) 2-(4-Chlorophenyl)-2-cyclopentylacetic acid

4-Chlorophenylacetic acid (5.0 g) was dissolved in 10% hydrogen chloride-methanol solution (50 ml) and heated under reflux for 14 hours. The solvent then was removed under reduced pressure and saturated sodium hydrogencarbonate solution was added to the residue, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure to provide methyl 2-(4-chlorophenyl)acetate (5.35 g) as a colorless, oily substance.

(2) To a solution of above compound (500 mg) and cyclopentyl

bromide (0.32 ml) in DMF (3 ml), potassium tert-butoxide (395 mg) was added under cooling with ice. After 2.5 hours' stirring, water was added to the reaction liquid which then was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting residue was purified on silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 50/1) to provide methyl 2-(4-chlorophenyl)-2-cyclopentyl acetate (685 mg) as a colorless oily substance.

(3) To a solution of above compound (262 mg) in methanol (8 ml), 4N aqueous sodium hydroxide solution (0.5 ml) was added, followed by 15 hours' stirring. The solvent was removed under reduced pressure and to the resulting residue 2N hydrochloric acid was added to render the latter acidic, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure to provide the title compound as a white solid.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):0.85-1.08(1H,m),
1.20-1.78(6H,m),1.87-2.01(1H,m),2.40-2.60(1H,m),
3.27(1H,d,J=11.0Hz),7.16-7.40(4H,m),9.45-10.6(1H,br).

[0167]

Referential Example 7

2-(4-Chlorophenyl)-2-cyclopentylpropionic acid

(1) To a solution of diisopropylamine (0.15 ml) in THF(2 ml), n-butyl lithium (1.5 M hexane solution, 0.6 ml) was added at -78°C, stirred for 10 minutes and another solution of methyl 2-(4-chlorophenyl)-2-cyclopentylacetate (200 mg) in THF (1.5 ml) was added dropwise. After 15 minutes' stirring, the system temperature was raised to -35°C, and methyl iodide (0.15 ml) was added. The reaction liquid temperature was raised to 0°C, and the liquid was stirred for 1.5 hours, diluted with saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting residue was purified on silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate 60/1) to provide methyl 2-(4-chlorophenyl)-2-cyclopentylpropionate (180 mg) as yellow oily substance.

(2) The above compound was processed in the manner similar to Referential Example 6-(3) to provide the title compound as a yellow oily substance.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):0.99-1.16(1H,m),
1.24-2.67(6H,m),1.51(3H,s),2.77(1H,q,J=8.9Hz),
7.20-7.40(4H,m),9.69-11.95(1H,br).

[0168]

Referential Example 8

1-(3,4-Difluorophenyl)cyclopropanecarboxylic acid

(1) To a solution of methyl 2-(3,4-difluorophenyl)acetate (373 mg) and 1,2-dibromoethane (0.17 ml) in DMF (10 ml), sodium hydride (60% oily substance, 288 mg) was added. After 2 hours' stirring, saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction liquid, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting residue was purified on silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate =50/1) to provide 1-(3,4-difluorophenyl)cyclopropanecarboxylate (161 mg) as a colorless oily substance.

(2) The above compound was processed as in Referential Example 6 to provide the title compound.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃,δppm):1.22-1.27(2H,m),
1.65-1.70(2H,m),7.03-7.18(3H,m).

[0169]

Referential Example 9

1-(3,4-Difluorophenyl)-2,2-dimethylacetic acid

Referential Example 8 was repeated except that 1,2-dibromoethane used in Referential Example 8-(1) was replaced with methyl iodide, to provide the title compound.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.26(6H,s),7.06-7.15(2H,m),
7.16-7.26(1H,m).

[0170]

Referential Example 10

1-(3,4-Difluorophenyl)-cyclopentanecarboxylic acid

Referential Example 8 was repeated except that 2-dibromoethane

used in Referential Example 8-(1) was replaced with 1,4-dibromobutane, to provide the title compound.

ESI-MS Found: m/z 255 $[M-H]^-$

[0171]

Referential Example 11

2-(4-Chlorophenyl)-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetic acid

(1) To a solution of ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-oxoacetate (510 mg) in THF (4 ml), cyclopentylmagnesium chloride (2M-ether solution, 1.8 ml) was added at -70°C and stirred for an hour. To the reaction liquid saturated aqueous ammonium chloride solution was added and extracted with chloroform. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. The residue as obtained by condensing the organic layer under reduced pressure was purified on silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 50/1) to provide ethyl

2-(4-chlorophenyl)-2-cyclopentyl-2-hydroxyacetate (149 mg).

(2) Using the above compound, the title compound was obtained as a colorless solid, through the operations similar to Referential Example 6-(3).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.14-2.14(10H, m),

2.71-3.10(1H, m), 7.00-7.90(4H, m).

[0172]

Referential Example 12

2-(4-Chlorophenyl)-2-isopropyl-2-hydroxyacetic acid

Referential Example 11 was repeated except that cyclopentylmagnesium chloride used in Referential Example 11-(1) was replaced with isopropylmagnesium chloride, to provide the title compound.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.68(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$),

1.04(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.44-2.70(1H, m), 7.34(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$),

7.57(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

[0173]

Referential Example 13

2-(4-Chlorophenyl)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl) acetic acid

To a solution of 3-bromopyridine (640mg) in diethyl ether (10 ml), *n*-butyl lithium (2.5M-hexane solution, 1.80 ml) was added at -74°C . After 15 minutes' stirring at the same temperature, a solution of ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-oxoacetate (960 mg) in diethyl ether (100 ml) was

added. The temperature of the system was raised to room temperature over 30 minutes, and to the reaction solution saturated aqueous ammonium chloride solution was added and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with saturated brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The organic layer was condensed under reduced pressure, and the resulting residue was purified on silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 3/2) to provide ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)acetate (571 mg) as a yellow oily substance.

(2) To a solution of above compound (603 mg) in ethanol (12 ml), 1N aqueous sodium hydroxide solution (2 ml) was added and heated under reflux for 4 hours. The reaction liquid was condensed, and the resulting residue was rendered acidic with 2N hydrochloric acid and extracted with chloroform. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure to provide the title compound (425 mg) as a brown solid.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,d6-DMSO, δ ppm):7.30-7.50(5H,m),
7.70(1H,dd,J=8.0,1.5Hz),8.49(1H,d,J=4.8Hz),
8.54(1H,d,J=2.3Hz).

[0174]

Referential Example 14

2-(4-Chlorophenyl)-2-(1H-pyrrol-1-yl)acetic acid

(1) 4-Chlorophenylglycine (225 mg) was dissolved in 10% hydrogen chloride-methanol solution (3 ml) and heated under reflux for 6.5 hours. The reaction liquid was cooled and condensed under reduced pressure. The resulting residue was dried to provide methyl 2-amino-2-(4-chlorophenyl)acetate hydrochloride (282 mg) as a white solid.

(2) Above compound (121 mg) was dissolved in acetic acid (2 ml), and to the solution sodium acetate (66 mg) and 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (80 mg) were added, followed by heating at 90°C. After 1.5 hours' stirring, the reaction liquid was condensed under reduced pressure and the resulting residue was diluted with ethyl acetate and washed successively with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and with saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting residue was purified on silica gel column chromatography

(hexane/ethyl acetate = 50/1) to provide methyl 2-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrrol-1-yl)acetate (108 mg) as a colorless oily substance.

(3) Using the above compound, the title compound was obtained as a yellow oily substance, through the operations similar to Referential Example 6-(3).

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δppm): 5.87(1H, s), 6.12-6.32(2H, m), 6.55-6.89(2H, m), 7.12-7.55(4H, m).

[0175]

Referential Example 15

2-(4-Chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)acetic acid

(1) To a solution of methyl 2-(4-chlorophenyl) acetate (1.0 g) in carbon tetrachloride (14 ml), N-bromosuccinimide (1.05 g) and hydrobromic acid (3 drops) were added, followed by 2 hours' heating under reflux. The reaction liquid was cooled to room temperature and condensed under reduced pressure. Thus obtained residue was diluted with ethyl acetate and successively washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and then with saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, condensed under reduced pressure, and the resulting residue was purified on silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 40/ 1) to provide methyl-2-bromo-2-(4-chlorophenyl)acetate (1.43 g).

(2) To a suspension of sodium hydride (60% oily substance, 100 mg) in THF (6 ml), a solution of pyrazole (170 mg) in THF (4.5 ml) was added at -18°C. After stirring the system for 30 minutes at the same temperature, another solution of the compound formed in above (1) (650 mg) in THF (4 ml) was added. Raising the temperature to room temperature, the reaction liquid was stirred for 24 hours. Water was added to the reaction liquid which was then extracted with ethyl acetate, washed with saturated brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The organic layer was condensed under reduced pressure and the resulting residue was purified on silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 8/1) to provide methyl 2-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)acetate (232 mg) as a colorless oily substance.

(3) Using the above compound, the title compound was obtained as a

colorless solid, through the operations similar to Referential Example 6-(3).

¹H-NMR(300MHz,d6-DMSO,δppm):6.26(1H,d,J=2.3Hz),
6.40(1H,s),7.45(4H,s),7.49(1H,d,J=1.7Hz),7.72(1H,d,J=2.3Hz).

[0176]

Referential Example 16

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)acetic acid

(1) Referential Example 15-(1) was repeated except that methyl 2-(4-chlorophenyl)acetate used in Referential Example 17-(1) was replaced with methyl 2-(3,4-difluorophenyl)acetate, to provide methyl 2-bromo-2-(3,4-difluorophenyl)acetate.

(2) To a solution of above compound (792 mg) and 2-hydroxypyridine (380 mg) in DMF (10 ml), potassium carbonate (553 mg) was added and stirred for an overnight at room temperature. Water was added to the reaction liquid, followed by extraction with ether, washing with saturated brine and drying over anhydrous sodium sulfate. The organic layer was condensed under reduced pressure and the resulting residue was purified on silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1) to provide methyl 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)acetate (553 mg) as an oily substance.

(3) Using the above compound, the title compound was obtained as a colorless amorphous substance, through the operations similar to Referential Example 6-(3).

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):6.25-6.29(1H,m),6.51(1H,s),
6.64-6.68(1H,m),7.10-7.26(4H,m),7.40-7.45(1H,m).

[0177]

Referential Example 17

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)acetic acid

(1) To a mixed solution of 1H-tetrazole (350 mg) in THF (5 ml) and DMF (5 ml), potassium carbonate (553 mg) was added and stirred for 30 minutes at room temperature. Subsequently a solution of methyl 2-bromo-2-(3,4-difluorophenyl)acetate (1.06 g) in THF (2 ml) was added, followed by 2 hours' stirring. Water was added to the reaction liquid, followed by extraction with ether. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and condensed

under reduced pressure. The resulting residue was purified on silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 5/1) to provide methyl 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)acetate (507 mg) as an oily substance.

(2) Using the above compound, the title compound was obtained through the operations similar to Referential example 6-(3).

[0178]

Referential example 18-20

Referential Example 15 was repeated except that methyl 2-(4-chlorophenyl) acetate used in Referential Example 15-(1) was replaced with methyl 2-(3,4-difluorophenyl)acetate, and pyrazole used in 15-(2) was replaced with each the starting material corresponding to the intended compound, to provide the compounds of Referential Examples 18– 20.

[0179]

Referential example 18

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetic acid

¹H-NMR(300MHz,d6-DMSO,δppm):6.86(1H,s),

7.31-7.70(3H,m),7.75(1H,s),8.26(1H,s).

[0180]

Referential Example 19

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)acetic acid

¹H-NMR(300MHz,d6-DMSO,δppm):6.49(1H,s),

7.25-7.65(3H,m),7.99(1H,s),8.64(1H,s).

[0181]

Referential Example 20

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(4-(methanesulfonyl)-2-oxo-1-piperazinyl)acetic acid

ESI-MS Found:m/z 347[M-H]⁺

[0182]

Referential Example 21

2-(4-Chlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)acetic acid

1) To a solution of imidazole (170 mg) and triethylamine (350 ml) in DMF (1 ml), a solution of methyl 2-bromo-2-(4-chlorophenyl) acetate (657 mg) in DMF (3 ml) was added. After stirring for an overnight, water was added to the reaction liquid, followed by extraction with ethyl acetate,

washing with saturated brine and drying over anhydrous sodium sulfate. The reaction liquid was condensed under reduced pressure and the resulting residue was purified on silica gel column chromatography (methanol/chloroform = 1/10) to provide methyl 2-(4-chlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)-acetate (400 mg) as a yellow oily substance.

(2) The above compound (381 mg) was dissolved in 0.32 N sodium hydroxide solution (7.0 ml, ethanol : water = 95 : 5) and stirred for 2 hours. The reaction liquid was condensed under reduced pressure, and the resulting residue was acidified with 2N hydrochloric acid. To the resulting mixture ethanol was added and condensed under reduced pressure. Once again the residue was dissolved in ethanol under heating. The insoluble matter was removed by filtration. The filtrate was condensed under reduced pressure to provide the title compound (323 mg) as a white solid.

¹H-NMR(300MHz,d6-DMSO,δppm):6.32(1H,s),
7.05(1H,d,J=0.6Hz),7.34(1H,d,J=1.1Hz),7.45(4H,s),
8.14(1H,d,J=0.6Hz).

[0183]

Referential Examples 22 – 23

Referential Example 21 was repeated except that methyl 2-(4-chlorophenyl)acetate used in Referential Example 21-(1) was replaced with methyl 2-(3,4-difluorophenyl)acetate, and imidazole was replaced with each the starting material corresponding to the intended compound, to provide the compounds of Referential Examples 22 – 23.

[0184]

Referential Example 22

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)acetic acid
¹H-NMR(300MHz,d6-DMSO,δppm):2.67(3H,s),6.58(1H,s),
7.32-7.77(5H,m).

[0185]

Referential Example 23

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)acetic acid
¹H-NMR(300MHz,d6-DMSO,δppm):2.15(3H,s),6.30(1H,s),
7.22-7.64(4H,m),8.57(1H,s).

[0186]

Referential Example 24

2,2-Bis(6-fluoro-3-pyridinyl)acetic acid

(1) A solution of 5-bromo-2-fluoropyridine (10.24g) in ether (400 ml) was cooled to -78°C , and into which n-butyl lithium (1.55M-hexane solution, 37.5 ml) was added dropwise. After 15 minutes' stirring, methyl formate (3.6 ml) and THF (40 ml) were added. After further 5 minutes' stirring, the reaction liquid was poured into an aqueous solution of potassium hydrogensulfate. The organic layer was separated and successively washed with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure to provide 6-fluoronicotinic aldehyde (7.23 g).

(2) A solution of 6-fluoro-3-pyridinyl lithium solution [prepared through the steps of cooling a solution of 5-bromo-2-fluoropyridine (1.60 g) in ether (80 ml) to -78°C and adding thereto n-butyl lithium (1.56M-hexane solution, 5.83 ml) dropwise, followed by 10 minutes' stirring], and into which a solution of above compound (1.13 g) in THF (40 ml) was added at -70°C . After 30 minutes' stirring, the reaction liquid was poured into an aqueous solution of potassium hydrogensulfate. The organic layer was separated and successively washed with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting residue was purified on silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 3/2 - 1/2) to provide 2,2-bis(6-fluoro-3-pyridinyl) methanol (1.14 g).

(3) To a solution of above compound (930 mg) in chloroform (30 ml), manganese dioxide (3.64 g) was added and stirred for 6 hours. The reaction liquid was filtered and the filtrate was condensed under reduced pressure to provide 2,2-bis(6-fluoro-3-pyridinyl) ketone (737 mg).

(4) To a solution of above compound (486 mg) and trimethylsulfonium iodide (901 mg) in DMSO (10 ml), sodium hydride (60% oiliness; 177 mg) was added under cooling with ice. After an hour's stirring, the reaction liquid was poured into ice water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was successively washed with water and

then with saturated brine, and dried over anhydrous sodium sulfate. The organic layer was condensed under reduced pressure, and the resulting residue was purified on silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 3/1 – 2/1) to provide 2,2-bis(6-fluoro-3-pyridinyl) oxylan (480 mg).

(5) The above compound (480 mg) was dissolved in methanol (5 ml) and stirred in hydrogen atmosphere of one atmospheric pressure for 2.5 hours in the presence of 10% palladium-on-carbon (220 mg). Removing the palladium-on-carbon by filtration, the filtrate was condensed under reduced pressure. The residue was purified on column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/2) to provide 2,2-bis(6-fluoro-3-pyridinyl)-1-ethanol (352 mg).

(6) The above compound (350 mg) was dissolved in acetone (5 ml), and to which Jones' reagent (5 ml) was added on ice bath. The reaction liquid was stirred for 45 minutes at room temperature, and thereafter water and ether were added. The organic layer was separated and washed repeatedly with water. The last washing was conducted with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure to provide the title compound (175 mg) as crystals.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃,δppm):5.07(1H,s),6.94-6.97(2H,m),
7.70-7.83(2H,m),8.22(2H,s).

[0187]

Referential Example 25

2,2-Bis(6-methoxy-3-pyridyl)acetic acid

Referential Example 24 was repeated except that 5-bromo-2-fluoropyridine which was used in Referential Example 24-(1) was replaced with 5-bromo-2-methoxypyridine, to provide the title compound.

ESI-MS Found:m/z 275[M+H]⁺

[0188]

Referential example 26

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-phenylacetic acid

Referential Example 24-(1) through (6) were repeated except that 6-fluoro-3-pyridinyl lithium and 6-fluoronicotinic aldehyde which were used in Referential example 24-(2) were replaced with, respectively, phenylmagnesium bromide and 3,4-difluorobenzaldehyde, to provide the

title compound.

[0189]

Referential example 27

2,2-Bis(4-fluorophenyl)acetic acid

Referential Example 24-(2) through (6) were repeated except that 6-fluoro-3-pyridinyl lithium and 6-fluoronicotinic aldehyde which were used in Referential Example 24-(2) were replaced with, respectively, 4-fluorophenylmagnesium bromide and 4-fluorobenzaldehyde, to provide the title compound.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):5.01(1H,s),7.00-7.05(4H,m),
7.26-7.31(4H,m).

[0190]

Referential Examples 28 – 32

Referential Example 24(2) – (6) were repeated except that 6-fluoronicotinic aldehyde used in Referential Example 24-(2) was changed in each run in correspondence to the intended compound, to provide compounds of Referential Examples 28 – 32.

[0191]

Referential Example 28

2-(6 Fluoro-3-pyridinyl)-2-(4-fluorophenyl)acetic acid

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):5.02(1H,s),6.85-7.00(1H,m),
7.00-7.10(2H,m),7.20-7.35(1H,m),7.70-7.85(1H,m),8.18(1H,s).

ESI-MS Found:m/z 250[M+H]⁺

[0192]

Referential Example 29

2-(6-Fluoro-3-pyridinyl)-2-(6-trifluoromethyl-3-pyridinyl)- acetic acid

ESI-MS Found:m/z 301[M+H]⁺

[0193]

Referential Example 30

2-(6-Fluoro-3-pyridinyl)-2-phenylacetic acid

[0194]

Referential Example 31

2-(6-Fluoro-3-pyridinyl)-2-(4-toluy)acetic acid

[0195]

Referential Example 32

2-(2-Fluoro-5-pyridinyl)-2-(2-methoxy-5-pyridinyl)acetic acid

ESI-MS Found: m/z 263[M+H]⁺

[0196]

Referential Example 33

4-(6-Fluoro-3-pyridinyl)-piperidine

(1) A solution of 2-fluoro-5-bromopyridine (7.69 g) in diethyl ether (160 ml) was cooled to -78 °C, and into which n-butyl lithium (1.56M-hexane solution, 30 ml) was added dropwise at a temperature not higher than -70 °C. After 15 minutes' stirring, tert-butyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (8.7 g) was added. Temperature of the reaction liquid was raised to -35 °C and water was added, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The organic layer was condensed under reduced pressure and isopropyl ether was added to the resulting residue. Whereupon precipitated crystals were recovered by filtration to provide the title compound (4.15 g). The filtrate was purified on column chromatography (hexane/ethyl acetate = 3/1 - 2/1) to provide tert-butyl 4-(6-fluoro-3-pyridinyl)-4-hydroxy-tetrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (1.25 g).

(2) To a solution of above compound (5.4 g) and 4-dimethylaminopyridine (13.4 g) in chloroform (150 ml), methanesulfonyl chloride (3.53 ml) was added under cooling with ice. After raising the temperature to the ambient level, the system was stirred for an overnight. The reaction liquid was condensed under reduced pressure, ethyl acetate and aqueous citric acid solution were added to the residue, the mixture was stirred and the organic layer was separated. The organic layer was successively washed with water, saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, condensed under reduced pressure, and the resulting residue was purified on column chromatography (hexane/ethyl acetate = 3/1) to provide tert-butyl 4-(6-fluoro-3-pyridinyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (4.70 g).

(3) A solution of above compound (4.70 g) in THF (50 ml) was stirred for an overnight in an atmosphere of one atmospheric hydrogen pressure in

the presence of 10% palladium-on-carbon (500 mg). The reaction liquid was filtered, condensed under reduced pressure, and the residue was purified on column chromatography (hexane/ethyl acetate = 3/1) to provide tert-butyl 4-(6-fluoro-3-pyridinyl)-tetrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (4.60 g).

(4) The above compound (4.6 g) was dissolved in trifluoroacetic acid (10 ml) and stirred for 30 minutes at room temperature. The reaction liquid was condensed under reduced pressure. To the resulting residue an aqueous sodium hydroxide solution was added to render it alkaline, followed by extraction with ether. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure to provide the title compound (3.0 g).

[0197]

Referential Example 34

Spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine]

(1) 2,3-Dichloropyridine (107.3 g) and cesium fluoride (268.2 g) were suspended in N-methyl-2-pyrrolidinone (270 ml) and stirred at 150°C for 23 hours. After cooling off, the reaction mixture was poured into water, filtered through Celite, and the filtrate was extracted with ether. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting oily residue was distilled to provide 3-chloro-2-fluoropyridine (76.14 g) as a colorless oily substance.

Boiling point: 91 – 95°C (15 mmHg)

(2) To a solution of diisopropylamine (97 ml) in THF (1200 ml), n-butyl lithium (2.66M-hexane solution, 239 ml) was added at -78°C. The reaction liquid was stirred for 30 minutes at said temperature, and into which a solution of the above compound (76.14 g) in THF (300 ml) was added dropwise, followed by an hour's stirring. Dry ice was added to the reaction liquid, and after the temperature of the system was raised to the ambient level, the reaction mixture was poured into water and condensed under reduced pressure. The residue was extracted with ether. Hydrochloric acid was added to the aqueous phase to adjust the latter's pH to 2, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was combined with the extract and washed with saturated brine, dried over

anhydrous magnesium sulfate and condensed under reduced pressure. The residue was recrystallized from ether-hexane to provide 3-chloro-2-fluoroisonicotinic acid (55.9 g).

(3) To a solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (8 ml) in THF (100 ml), n-butyl lithium (1.56 M-hexane solution, 39.1 ml) was added at -78°C . After stirring at said temperature for 30 minutes, the above compound (2.68 g) was added, followed by 2.5 hours' stirring. To the reaction solution, a solution of 1-benzyl-4-piperidone (3.68 ml) in THF (55 ml) was added dropwise at -78°C , stirred for 20 minutes and the temperature of the system was raised to the ambient level. 3N-hydrochloric acid was added to the reaction mixture to adjust the pH of the latter to 2, followed by 30 minutes' stirring, addition of 4N sodium hydroxide solution to adjust the pH to 5, and extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting oily residue was purified on silica gel column chromatography (methanol/chloroform = 1/50 – 1/20 – 1/10) to provide 1'-benzylspiro [4-chloro-5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H), 4-piperidin]-3-one (4.06 g).

(4) The above compound was dissolved in toluene (60 ml) and to the solution diisobutyl aluminum hydride (1.0M-hexane solution, 12.6 ml) was added at -78°C , followed by 30 minutes' stirring. Raising the system temperature to the ambient level, the reaction mixture was poured into saturated aqueous ammonium chloride solution and the insoluble matter was filtered off. The filtrate was condensed under reduced pressure. The residue was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with saturated brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was condensed under reduced pressure, and the resulting residue was recrystallized from ethyl acetate-heptane to provide 1'-benzylspiro [4-chloro-5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-3-ol (2.36 g).

(5) To a solution of above compound (10.9 g) in acetonitrile (400 ml), triethylsilane (135 ml) and boron trifluoride-diethyl ether complex (35.6 ml) were added at 60°C , followed by 30 minutes' stirring. After cooling off, the reaction mixture was adjusted to pH7 with 3N hydrochloric acid and condensed under reduced pressure. The resulting residue was adjusted of

its pH to 1 with 5N hydrochloric acid, followed by 2 hours' stirring. The residue was extracted with ether. The resulting aqueous layer was adjusted of its pH to 6 with 8N sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was combined with the extract, washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and condensed under reduced pressure. Thus obtained oily residue was purified on silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 2/1), and the resulting solid was recrystallized from ether-hexane to provide 1'-benzylspiro[4-chloro-5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1 (3H), 4'-piperidine] (6.67 g).

(6) The above compound was suspended in methanol (150 ml), and to which 20% palladium hydroxide-on-carbon (13 g) was added, followed by an hour's stirring at room temperature in hydrogen atmosphere. The reaction liquid was filtered through Celite, and the filtrate was condensed under reduced pressure to provide the title compound (4.36 g) as a white solid.

¹H-NMR(300MHz,CD₃OD,δppm):2.02-2.07(2H,m),
2.15-2.26(2H,m),3.31-3.46(4H,m),5.14(2H,s),
7.05(1H,t,J=1.1Hz),8.10(1H,s).

[0198]

Referential Example 35

Spiro[6-fluoro-5-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine]

(1) Referential Example 34-(3) was repeated except that 3-chloro-2-fluoroisonicotinic acid used in Referential Example 34-(3) was replaced with 6-chloronicotinic acid, to provide 1'-benzylspiro[6-chloro-5-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-3-one.

(2) The above compound (2.76 g) and potassium fluoride (2.05 g) were suspended in DMSO (42 ml) and stirred for 14 hours at 140°C. After cooling off, the reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried on anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting residue was purified on silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/2) to provide 1'-benzylspiro[6-fluoro-5-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-3-one (2.06 g).

(3) Referential Example 34-(4) – (6) were repeated except that 1'-benzylspiro[4-chloro-5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-3-one which was used in Referential Example 34-(4) was replaced with the above compound, to provide the title compound.

[0199]

Example 1

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

(1) To a solution of spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] hydrochloride (50 mg) in DMF (1.5 ml), potassium carbonate (85 mg), potassium iodide (3 mg) and N-(3-bromopropyl) phthalimide (55 mg) were added by the order stated, and stirred for 4 hours at 80°C. The reaction liquid was cooled to room temperature and water was added, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting residue was purified on silica gel column chromatography (ethyl acetate) to provide 2-(3-spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin-1-yl]-propyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dione (53 mg) as a pale yellow solid.

(2) To a solution of above compound (1.57 g) in ethanol (2 ml), hydrazine monohydrate (0.033 ml) was added and heated under reflux for 4 hours. The reaction liquid was cooled to room temperature and condensed under reduced pressure. The solid was separated by filtration and washed with carbon tetrachloride. The filtrate was condensed under reduced pressure to provide 3-spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin-1-yl]propanamine (39 mg) as a pale yellow, oily substance.

(3) To a solution of above compound in DMF (1.5 ml), 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetic acid (33 mg), HOBt monohydrate (30 mg), sodium hydrogencarbonate (43 mg) and EDCI (37 mg) were added by the order stated, and stirred for 15 hours at room temperature. Water was added to the reaction liquid which then was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting residue was purified on silica gel column

chromatography (methanol-ethyl acetate = 15/85) to provide the title compound (20 mg) as a pale yellow, oily substance.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.55-2.11(8H,m),
2.28-2.55(6H,m),2.72-2.78(1H,m),2.85-2.91(1H,m),
3.02-3.10(1H,m),3.35-3.51(2H,m),3.73-3.81(1H,m),5.00(2H,s),
5.77(1H,s),6.88-7.00(2H,m),7.11-7.33(4H,m),7.86(1H,brs).
ESI-MS Found:m/z 502[M+H]⁺

[0200]

Example 2 -8

Example 1 was repeated except that spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H)-4'-piperidine] hydrochloride used in Example 1-(1) and 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-acetic acid were replaced with starting materials corresponding respectively to the intended compounds, to provide compounds of Examples 2 - 8.

[0201]

Example 2

2,2-Bis(4-chlorophenyl)-N-[3-(2,3-dihydrospiro[1H-indan-1,4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.51-1.59(2H,m),
1.66-1.83(4H,m),1.91(2H,t,J=7.3Hz),2.07-2.16(2H,m),
2.45(2H,t,J=6.2Hz),2.79-2.93(4H,m),3.39-3.44(2H,m),
4.76(1H,s),7.12-7.39(13H,m).
ESI-MS Found:m/z 507[M+H]⁺

[0202]

Example 3

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-N-(3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl)acetamide

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.65-2.17(10H,m),
2.40-2.60(6H,m),2.98-3.08(1H,m),3.38-3.50(2H,m),
3.71-3.80(2H,m),5.05(1H,s),5.76(1H,s),7.13-7.31(7H,m),
7.92(1H,s).
ESI-MS Found:m/z 484[M+H]⁺

[0203]

Example 4

2-(4-Chlorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-N-[3-

(spiro[isobenzofuran-1-(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 482[M+H]⁺

[0204]

Example 5

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 474[M+H]⁺

[0205]

Example 6

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(spiro[5-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide

ESI-MS Found:m/z 502[M+H]⁺

[0206]

Example 7

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(4-(6-fluoro-3-pyridinyl)piperidin]-1-yl) propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 475[M+H]⁺

[0207]

Example 8

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-piperidinyl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl) propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.42-3.10(15H,m),

3.10-3.76(2H,m),5.06(2H,s),7.00-7.50(10H,m),7.63-7.78(1H,m),8.42-8.74(2H,m).

ESI-MS Found:m/z 506[M+H]⁺

[0208]

Example 9

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl) propyl]acetamide

(1) To a solution of tert-butyl N-(3-hydroxypropyl)-N-methylcarbamate (12.0 g) and triethylamine (11.5 ml) in ethyl acetate (300 ml), methanesulfonyl chloride (5.4 ml) was added under cooling with ice. After 2 hours' stirring, saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the reaction liquid and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous

sodium sulfate and condensed under reduced pressure to provide 3-[(tert-butoxycarbonyl)-(methyl)amino] propyl methanesulfonate (14.8 g) as an oily substance.

(2) To a solution of above compound (5.00 g) in DMF (50 ml), spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] hydrochloride (4.22 g), potassium carbonate (12.92 g) and potassium iodide (310 g) were added by the order stated, and stirred for 18 hours at 80°C. The reaction liquid was cooled to room temperature, to which water was added, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting residue was purified on silica gel column chromatography (methanol/ethyl acetate = 1/9) to provide tert-butyl N-methyl-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin-1-yl]propyl)-carbamate (4.71 g) as a pale yellow oily substance.

(3) To a solution of above compound (4.58 g) in ethyl acetate (40 ml), 4N-hydrogen chloride-ethyl acetate solution (30 ml) was added and stirred for 18 hours at room temperature. The solid which precipitated was recovered by filtration and washed with ether to provide N-methyl-3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin-1-yl]-1-propanamine dihydrochloride (3.22 g) as a white powder.

(4) The title compound was obtained by repeating Example 1-(3) except that 3-spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin-1-yl]-propanamine which was used in Example 1-(3) was replaced with the above compound.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.70-2.10(8H,m),
2.25-2.46(6H,m),2.65-2.90(3H,m),2.91(3Hx1/2,s),
2.99(3Hx1/2,s),3.20-3.55(2H,m),3.86-3.92(6H,m),
5.05(2Hx1/2,s),5.06(2Hx1/2,s),6.11(1Hx1/2,s),6.25(1Hx1/2,s),
7.02-7.27(7H,m).

ESI-MS Found:m/z 498[M+H]⁺

[0209]

Examples 10 – 29

Example 9-(4) was repeated except that 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetic acid which was used in Example 9-(4) was replaced with starting materials corresponding

respectively to the intended compounds, to provide compounds of Examples 10 – 29.

[0210]

Example 10

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δppm): 1.74-2.31(6H, m),
2.25-2.50(4H, m), 2.62-3.19(3H, m), 3.30-3.55(2H, m),
4.18-4.40(3H, m), 5.05(1H, s), 5.06(1H, s), 5.86(1Hx1/2, s),
6.03(1Hx1/2, s), 7.13-7.31(7H, m).

ESI-MS Found: m/z 500[M+H]⁺

[0211]

Example 11

2-(4-Chlorophenyl)-2-cyclopentyl-N-methyl-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δppm): 0.89-2.23(16H, m),
2.30-3.00(7H, m), 3.08-3.50(4H, m), 4.73-5.60(2H, m),
6.82-7.45(8H, m).

ESI-MS Found: m/z 481[M+H]⁺

[0212]

Example 12

2-(4-Chlorophenyl)-N-methyl-2-(1H-pyrrol-1-yl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δppm): 1.50-2.10(6H, m),
2.25-2.51(4H, m), 2.68-3.05(2H, m), 2.96(3Hx1/2, s),
3.01(3Hx1/2, s), 3.30-3.40(1H, m), 3.45-3.55(1H, m),
5.07(2H, s), 6.01(1Hx1/2, s), 6.18-6.25(2H, m), 6.39(1Hx1/2, s),
6.67-6.76(2H, m), 7.05-7.39(8H, m).

ESI-MS Found: m/z 478[M+H]⁺

[0213]

Example 13

2-(4-Chlorophenyl)-2-cyclopentyl-2-hydroxy-N-methyl-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, δppm): 1.00-4.13(27H, m),
5.06(2H, s), 6.98-7.72(8H, m).

ESI-MS Found:m/z 497[M+H]⁺

[0214]

Example 14

2-(4-Chlorophenyl)-N-methyl-2-(1H-pyrazol-1-yl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.59-2.10(6H,m),
2.28-2.51(4H,m),2.69-2.95(2H,m),2.98(3Hx1/2,s),
3.02(3Hx1/2,s),3.20-3.65(2H,m),5.07(2H,s),6.25-6.30(1H,s),
6.48(1Hx1/2,s),6.84(1Hx1/2,s),7.09-7.45(9H,m),
7.51-7.58(1H,m).

ESI-MS Found:m/z 479[M+H]⁺

[0215]

Example 15

2-(4-Chlorophenyl)-2-hydroxy-2-isopropyl-N-methyl-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):0.55-3.02(25H,m),
5.08(2H,s),7.10-7.58(8H,m).

ESI-MS Found:m/z 471[M+H]⁺

[0216]

Example 16

2-(4-Chlorophenyl)-2-hydroxy-N-methyl-2-(3-pyridyl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.42-3.10(15H,m),
3.10-3.76(2H,m),5.06(2H,s),7.00-7.50(10H,m),7.63-7.78(1H,m),8.42-
8.74(2H,m).

[0217]

Example 17

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-piperidiny)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.43-3.65(20H,m),5.06(1H,s),5.07(1H,s),6.87(1Hx1/2,s),7.10-7.40(6H,m),7.44(1Hx1/2,s),
7.67(1H,d,J=20Hz),7.80(1H,d,J=1.7Hz).

ESI-MS Found:m/z 498[M+H]⁺

[0218]

Example 18

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide
1H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.43-3.65(20H,m),
5.06(1H,s),5.070(1H,s),6.87(1Hx1/2,s),7.10-7.40(6H,m),
7.44(1Hx1/2,s),7.67(1H,d,J=2.0Hz),7.80(1H,d,J=1.7Hz).
ESI-MS Found:m/z 482[M+H]⁺

[0219]

Example 19

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-phenyl-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide
1H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.67-2.01(6H,m),
2.32-2.44(4H,m),2.73-2.85(2H,m),2.99(1Hx1/2,s),
3.00(1Hx1/2,s),3.29-3.57(2H,m),5.07(2H,s),5.14(1Hx1/2,s),
5.35(1Hx1/2,s),6.92-6.96(1H,m),7.03-7.14(3H,m),
7.15-7.37(8H,m).
ESI-MS Found:m/z 491[M+H]⁺

[0220]

Example 20

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide
1H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.55-3.66(18H,m),5.07(1H,s),5.08(1H,s),6.45(1Hx1/2,s),7.05(1Hx1/2,s),7.10-7.42(6H,m),
7.90(1/2H,s),7.94(1/2H,s),8.20(1H,s).
ESI-MS Found:m/z 482[M+H]⁺

[0221]

Example 21

2-(4-Chlorophenyl)-2-cyclopentyl-2-methyl-N-methyl-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide
ESI-MS Found:m/z 495[M+H]⁺

[0222]

Example 22

2-(4-Chlorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide
ESI-MS Found:m/z 496[M+H]⁺

[0223]

Example 23

2-(4-Fluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 480[M+H]⁺

[0224]

Example 24

2-(4-Chlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)-N-methyl-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 479[M+H]⁺

[0225]

Example 25

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 495[M+H]⁺

[0226]

Example 26

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 495[M+H]⁺

[0227]

Example 27

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(4-(methanesulfonyl)-2-oxo-1-piperazinyl)-N-methyl-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 591[M+H]⁺

[0228]

Example 28

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.8-3.2(13H,m),

2.97(3Hx1/2,s),3.00(3Hx1/2,s),3.4-3.7(2H,m),5.05(1H,s),

5.07(1H,s),6.85(1Hx1/2,m),7.04-7.13(1H,m),7.18-7.35(5H,m),

7.41-7.51(1H,m),7.74(1Hx1/2,s),8.50(1Hx1/2,s),8.52(1Hx1/2,s).

ESI-MS Found:m/z 483[M+H]⁺

[0229]

Example 29

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.7-2.1(6H,m),
2.38-2.50(4H,m),2.70-3.02(2H,m),3.05(3Hx1/2,s),
3.08(3Hx1/2,s),3.40-3.45(1H,m),3.52-3.53(1H,m),5.04(1H,s),
5.05(1H,s),6.09-6.13(1H,m),6.53-6.57(1H,m),7.09-7.34(10H,m)
ESI-MS Found:m/z 508[M+H]⁺

[0230]

Examples 30 – 42

Example 9 was repeated except that spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] hydrochloride used in Example 9-(2) was replaced with each a starting material corresponding to the intended compound, to provide the compounds of Examples 30 – 42.

[0231]

Example 30

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(spiro[7-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃,δppm):1.56-2.49(14H,m),
2.66-3.08(3H,m),2.90(3Hx1/2,s),2.98(3Hx1/2,s),
3.40-3.51(2H,m),3.84-3.91(1H,m),5.07(2H,s),6.11(1Hx1/2,s),
6.24(1Hx1/2,s),6.88-6.98(2H,m),7.04-7.26(4H,m).
ESI-MS Found:m/z 516[M+H]⁺

[0232]

Example 31

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.60-3.60(23H,m),
3.38-3.95(1H,m),6.12(1Hx1/2,s),6.23(1Hx1/2,s),
6.94-7.26(7H,m).

ESI-MS Found:m/z 488[M+H]⁺

[0233]

Example 32

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl]-propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.55-2.15(8H,m),
2.20-2.60(6H,m),2.60-3.05(6H,m),3.15-3.60(2H,m),
3.80-4.00(1H,m),4.95-5.05(2H,m),6.05-6.20(1H,m),
6.75-7.25(6H,m).

ESI-MS Found:m/z 516[M+H]⁺

[0234]

Example 33

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-
[3-spiro[5-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl]-propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.55-2.15(8H,m),
2.20-2.55(6H,m),2.60-3.05(6H,m),3.15-4.00(3H,m),
4.95-5.05(2H,m),6.00-6.20(1H,m),6.85-7.25(6H,m).

ESI-MS Found:m/z 516[M+H]⁺

[0235]

Example 34

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-
(3-spiro[4-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)-propyl]acetamide

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃,δppm):1.63-2.07(8H,m),
2.31-2.48(6H,m),2.60-2.99(3H,m),2.88(3Hx1/2,s),
2.90(3Hx1/2,s),3.21-3.52(2H,m),3.86-3.91(1H,m),5.10(1H,s),
5.11(1H,s),6.11(1Hx1/2,s),6.25(1Hx1/2,s),6.90-6.95(2H,m),
7.04-7.08(1H,m),7.14-7.26(3H,m).

ESI-MS Found:m/z 516[M+H]⁺

[0236]

Example 35

2-(4-Fluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-
(spiro[6-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.64-3.55(22H,m),
3.85-3.94(1H,m),5.04(1Hx1/2,s),5.05(1Hx1/2,s),6.12(1Hx1/2,s),6.27(1
Hx1/2,s),7.03-7.07(1H,m),7.13-7.23(3H,m),8.43(1H,s),
8.50(1H,d,J=5.0Hz).

ESI-MS Found:m/z 499[M+H]⁺

[0237]

Example 36

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-

[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.62-3.53(22H,m),
3.84-4.00(1H,m),5.01(1Hx1/2,s),5.02(1Hx1/2,s),6.11(1Hx1/2,s),6.27(1Hx1/2,s),6.75(1H,d,J=1.8Hz),7.03-7.06(1H,m),
7.12-7.22(2H,m),7.96(1H,d,J=2.9Hz).

ESI-MS Found:m/z 517[M+H]⁺

[0238]

Example 37

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(2,3-dihydrospiro-[1H-indene-1,4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 496[M+H]⁺

[0239]

Example 38

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(spiro[6-fluoro-5-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)-propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 517[M+H]⁺

[0240]

Example 39

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(4-(3-fluorophenyl)piperidin-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 488[M+H]⁺

[0241]

Example 40

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(4-(2-fluorophenyl)piperidin-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 488[M+H]⁺

[0242]

Example 41

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(4-(6-fluoro-3-pyridinyl)piperidin-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 489[M+H]⁺

[0243]

Example 42

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(4-phenylpiperidin-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 470[M+H]⁺

[0244]

Examples 43 – 45

Example 9 was repeated except that spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] hydrochloride which was used in Example 9-(2) was replaced with each a starting material corresponding to the intended compound and 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetic acid which was used in Example 9-(4), with 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)acetic acid, to provide the compounds of Examples 43 – 45.

[0245]

Example 43

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-N-[3-(spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)-propyl]acetamide

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.67-2.03(6H,m),
2.29-2.52(7H,m),2.67-3.13(5H,m),3.20-3.62(2H,m),5.02(2H,s),
6.01(1Hx1/2,s),6.20(1Hx1/2,s),6.70-7.35(8H,m).

ESI-MS Found:m/z 513[M+H]⁺

[0246]

Example 44

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-N-[3-(spiro[5-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)-propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 513[M+H]⁺

[0247]

Example 45

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-N-[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)-propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 514[M+H]⁺

[0248]

Examples 46 – 58

Example 9 was repeated except that spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin] hydrochloride which was used in Example 9-(2) was replaced with spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine], and 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetic acid which was used in Example 9-(4), with each a starting material corresponding to the intended compound, to provide compounds of Examples 46 – 58.

[0249]

Example 46

2-(3,4-Difluorophenyl)-2,2-dimethyl-N-methyl-N-[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 462[M+H]⁺

[0250]

Example 47

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-N-[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide

ESI-MS Found:m/z 501[M+H]⁺

[0251]

Example 48

2,2-Bis(6-fluoro-3-pyridinyl)-N-methyl-N-[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δppm): 1.76-1.85(4H, m),

1.93-1.98(2H, m), 2.38-2.42(4H, m), 2.7-2.9(2H, m),

3.02(3Hx2/5, s), 3.07(3Hx3/5, s), 3.39-3.51(2H, m), 5.03(2H, s),

5.22(1Hx3/5, s), 5.40(1Hx2/5, s), 6.77(1H, s),

6.94(2H, dd, J=8.4Hz, 2.9Hz), 7.7-7.81(2H, m), 7.97(1H, s),

8.11(2H, s).

ESI-MS Found:m/z 512[M+H]⁺

[0252]

Example 49

N-methyl-2,2-bis(6-methoxy-3-pyridinyl)-N-[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δppm): 1.74-1.99(6H, m),

2.37-2.42(4H, m), 2.75-2.86(2H, m), 3.00(3/2H, s), 3.04(3/2H, s),

3.39-3.49(2H,m),3.91(6H,s),5.04(2H,brd,J=2.8Hz),5.05(1/2H,s),5.22(1/2H,s),6.71(2H,d,J=8.4Hz),6.77(1H,brs),7.51-7.57(2H,m),7.97-8.02(3H,m).

ESI-MS Found:m/z 562[M+H]⁺

[0253]

Example 50

2-(6-Fluoro-3-pyridinyl)-2-(4-fluorophenyl)-N-methyl-N-[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide

ESI-MS Found:m/z 511[M+H]⁺

[0254]

Example 51

2-(6-fluoro-3-pyridinyl)-N-methyl-2-(6-trifluoromethyl-3-pyridinyl)-N-[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃,δppm):1.75-2.05(6H,m),
2.39-2.44(4H,m),2.74-2.85(2H,m),3.03(3/2H,s),3.09(3/2H,s),
3.37-3.52(2H,m),5.04(2H,brs),5.31(1/2H,s),5.50(1/2H,s),
6.77(1H,brs),6.96(1H,dd,J=8.8Hz,J=2.8Hz),
7.68(1H,d,J=8.0Hz),7.76-7.86(2H,m),7.97(1H,s),8.15(1H,s),
8.62(1H,s).

ESI-MS Found:m/z 562[M+H]⁺

[0255]

Example 52

2-(6-Fluoro-3-pyridinyl)-2-(6-methoxy-3-pyridinyl)-N-methyl-N-[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 524[M+H]⁺

[0256]

Example 53

2-(6-Fluoro-3-pyridinyl)-2-(4-toluy1)-N-methyl-N-[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide

ESI-MS Found:m/z 507[M+H]⁺

[0257]

Example 54

2-(6-Fluoro-3-pyridinyl)-N-methyl-2-phenyl-N-[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide

ESI-MS Found:m/z 493[M+H]⁺

[0258]

Examples 55 – 56

Example 9 was repeated except that spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] hydrochloride which was used in Example 9-(2) was replaced with 4-(3-(propionylamino)phenyl)-1-piperidine (which was synthesized following the method as described in WO02/06245) and 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetic acid which was used in Example 9-(4), with each a starting material corresponding to the intended compound, to provide compounds of Examples 55 – 56.

[0259]

Example 55

2-(3,4-Difluorophenyl)-2,2-dimethyl-N-methyl-N-[3-(4-(3-(propionylamino)phenyl)-1-piperidinyl)propyl]acetamide

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃,δppm):1.24(3H,t,J=7.3Hz),
1.52(6H,s),1.82-2.12(8H,m),2.36-2.53(8H,m),2.7-3.0(2H,brs),
3.0-3.2(1H,brs),3.3-3.5(1H,brs),6.93-6.95(2H,m),
7.00-7.08(1H,m),7.10-7.16(1H,m),7.19-7.24(1H,m),
7.24-7.4(3H,m).

ESI-MS Found:m/z 486[M+H]⁺

[0260]

Example 56

2,2-Bis(6-fluoro-3-pyridinyl)-N-methyl-N-[3-(4-(3-(propionylamino)phenyl)-1-piperidinyl)propyl]acetamide

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃,δppm):1.22-1.26(3H,m),
1.68-2.11(8H,m),2.36-2.53(5H,m),2.94(1H,d,J=11.4Hz),
3.01(1.5H,s),3.07(1.5H,s),3.00-3.08(1H,m),3.38-3.51(2H,m),
5.23(1H,s),5.54(1H,s),6.89-6.95(3H,m),7.19-7.53(4H,m),
7.72-7.80(2H,m),8.09-8.12(2H,m).

ESI-MS Found:m/z 536[M+H]⁺

[0261]

Examples 57– 58

Example 9 was repeated except that spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] hydrochloride which was used in Example 9-(2) was replaced with spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] and 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetic acid which was used in Example 9-(4), with each a starting material corresponding to the intended compound, to provide compounds of Examples 57 – 58.

[0262]

Example 57

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)-N-[3-(spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide

ESI-MS Found:m/z 518[M+H]+

[0263]

Example 58

2,2-Bis(6-fluoro-3-pyridinyl)-N-methyl-N-[3-(spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 511[M+H]+

[0264]

Example 59

2,2-Bis(4-fluorophenyl)-N-methyl-N-[3-(4-(6-fluoro-3-pyridinyl)piperidin-1-yl)propyl]acetamide

Example 9 was repeated except that spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] hydrochloride which was used in Example 9-(2) was replaced with 4-(6-fluoro-3-pyridinyl)piperidine, and 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetic acid which was used in Example 9-(4), with 2,2-bis(4-fluorophenyl)acetic acid, to provide the title compound.

ESI-MS Found:m/z 482[M+H]+

[0265]

Examples 60 – 61

Example 9 was repeated except that spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] hydrochloride which was used in Example 9-(2) was replaced with each a starting material corresponding to the intended compound and 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetic acid which was used in Example 9-(4), with 2-(6-fluoro-3-pyridinyl)-2-(4-fluorophenyl)acetic acid,

to provide the compounds of Examples 60 – 61.

[0266]

Example 60

2-(6-Fluoro-3-pyridinyl)-2-(4-fluorophenyl)-N-methyl-N-[3-(spiro[6-fluoro-5-azaisobenzofuran-1(3H),4-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 511[M+H]⁺

[0267]

Example 61

2-(6-Fluoro-3-pyridinyl)-2-(4-fluorophenyl)-N-methyl-N-[3-(spiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),4-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 493[M+H]⁺

[0268]

Examples 62 – 63

Example 9 was repeated except that tert-butyl N-(3-hydroxypropyl)-N-methyl carbamate which was used in Example 9-(1) was replaced with tert-butyl N-(3-hydroxypropyl)-N-ethyl carbamate, and spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine] hydrochloride used in Example 9-(2) was replaced with each a starting material corresponding to the intended compound, to provide the compounds of Examples 62 – 63.

[0269]

Example 62

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-ethyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 512[M+H]⁺

[0270]

Example 63

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-ethyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(4-(6-fluoro-3-pyridinyl)piperidin-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 503[M+H]⁺

[0271]

Example 64 – 65

Example 9 was repeated except that tert-butyl N-(3-hydroxypropyl)-N-methyl carbamate which was used in Example 9-(1) was replaced with each a starting material corresponding to the intended

compound, and spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] hydrochloride used in Example 9-(2) was replaced with spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] to provide the compounds of Examples 64 – 65.

[0272]

Example 64

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-propyl-N-[3-(spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide

ESI-MS Found:m/z 544[M+H]⁺

[0273]

Example 65

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-isopropyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]-acetamide

ESI-MS Found:m/z 544[M+H]⁺

[0274]

Example 66

2,2-Bis(6-fluoro-3-pyridinyl)-N-ethyl-N-[3-(spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)-propyl]acetamide

Example 9 was repeated except that tert-butyl N-(3-hydroxypropyl)-N-methyl carbamate which was used in Example 9-(1) was replaced with tert-butyl N-(3-hydroxypropyl)-N-ethyl carbamate, spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine] hydrochloride used in Example 9-(2) was replaced with spiro[5-fluoro-6-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] and 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetic acid which was used in Example 9-(4), with 2,2-bis(6-fluoro-3-pyridinyl)acetic acid, to provide the title compound.

ESI-MS Found:m/z 526[M+H]⁺

[0275]

Examples 67 – 72

Example 9 was repeated except that tert-butyl N-(3-hydroxypropyl)-N-methyl carbamate which was used in Example 9-(1) was replaced with tert-butyl N-(3-hydroxypropyl)-N-ethyl carbamate, spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] hydrochloride used in Example 9-(2) was replaced with spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] and 2-(3,4-difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetic acid which was used in Example 9-(4), with each a starting material corresponding to the

intended compound, to provide the compounds of Examples 62 – 72.

[0276]

Example 67

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-ethyl-2-(4-(methanesulfonyl)-2-oxo-1-piperazinyl)-N-[3-(spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)-propyl]acetamide

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃,δppm):1.19(3H,t,J=7.3Hz),
1.77-2.04(4H,m),2.36-2.53(4H,m),2.50(2H,q,J=7.3Hz),
2.7-2.8(0.5H,m),2.86(3H,s),2.89-2.96(2.5H,m),3.19-3.25(3H,m),
3.41-3.43(1H,m),3.52-3.77(2H,m),3.89(1H,d,J=6.9Hz),
4.14(1H,d,J=6.9Hz),5.01(1H,s),5.03(1H,s),6.54(0.5H,s),
6.59(0.5H,s),6.81-6.85(1H,m),6.94-6.99(1H,m),7.06-7.08(1H,m),
7.12-7.27(3H,m).

ESI-MS Found:m/z 623[M+H]⁺

[0277]

Example 68

1-(3,4-Difluorophenyl)-N-ethyl-N-[3-(spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]-cyclopentanecarboxamide

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃,δppm):0.73(2H,t,J=6.6Hz),
1.11(1H,t,J=6.6Hz),1.30-1.45(1H,m),1.6-2.1(12H,m),
2.20-2.70(6H,m),2.90-3.10(3H,m),3.30-3.40(2H,m),5.02(2H,s),
6.80-6.9(1H,m),6.93-6.98(2H,m),7.00-7.15(3H,m).

ESI-MS Found:m/z 501[M+H]⁺

[0278]

Example 69

2,2-Bis(6-fluoro-3-pyridinyl)-N-ethyl-N-[3-(spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 525[M+H]⁺

[0279]

Example 70

1-(3,4-Difluorophenyl)-N-ethyl-N-[3-(spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]-cyclopropanecarboxamide

ESI-MS Found:m/z 473[M+H]⁺

[0280]

Example 71

2-(3,4-Difluorophenyl)-2,2-dimethyl-N-ethyl-N-[3-(spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 475[M+H]⁺

[0281]

Example 72

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-ethyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)propyl]- acetamide

ESI-MS Found:m/z 530[M+H]⁺

[0282]

Example 73

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[2-hydroxy-3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]- acetamide

(1) To a solution of tert-butyl N-methyl-N-(2-oxylanylmethyl) carbamate (300 mg) in DMF (3 ml), spiro[isobenzofuran-1(3), 4'-piperidine] hydrochloride (326 mg) and potassium carbonate (332 mg) were added and stirred for 18 hours at 100°C. The reaction liquid was cooled to room temperature and to which water was added, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting residue was purified on silica gel column chromatography (methanol/chloroform = 1/20) to provide tert-butyl N-methyl-N-(2-hydroxy-3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl] carbamate (578 mg) as a pale yellow oily substance.

(2) The above compound (326 mg) was dissolved in trifluoroacetic acid and stirred for 30 minutes at room temperature. After condensation of the reaction liquid under reduced pressure, an aqueous sodium hydroxide solution was added to the condensate, followed by extraction with chloroform. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure to provide 2-hydroxy-N-methyl-3-(spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1-yl)-propanamine (208 mg) as a pale yellow oily substance.

(3) Using the above compound, the title compound was obtained following Example 1-(3).

ESI-MS Found: m/z 514[M+H]⁺

[0283]

Example 74

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)butyl]acetamide

(1) To a solution of spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] hydrochloride (2.80 g) and 2-(3-oxobutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dione (2.0 g) in THF-methanol (1:1 v/v, 40 ml), 0.3 M sodium cyanoborohydride-1/2 zinc chloride solution in methanol (44 ml) was added and stirred for 20 hours at room temperature. Saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the reaction liquid, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting solid was washed with a small amount of methanol to provide 2-(3-spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin-1-yl]butyl-1H-isoindol-1,3(2H)-dione (578 mg) as a white solid.

(2) 3-(Spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl) butanamine which was obtained from the above compound (3.0 g) following Example 1-(2) was dissolved in dioxane (20 ml) and water (20 ml). To the solution triethylamine (2 ml) was added, and into which ethyl chlorocarbonate (0.84 ml) was added dropwise under cooling with ice. After 15 hours' stirring at room temperature, the reaction liquid was condensed under reduced pressure. To the residue saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, followed by extraction with ethyl ether. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting residue was purified on silica gel column chromatography (ethyl acetate) to provide ethyl N-methyl-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)butyl]carbamate (1.09 g) as a colorless oily substance.

(3) To a solution of above compound (1.09 g) in dioxane (10 ml), lithium aluminum hydride (360 mg) was added and heated under reflux for

12 hours. Cooling the reaction liquid to room temperature, THF (50 ml) and 2N-sodium hydroxide were added, and the system was stirred for 5 hours. After removing the insoluble matter by filtration, the filtrate was condensed under reduced pressure to provide the title compound (900 mg) as a colorless oily substance.

(4) Using above compound, the title compound was obtained following Example 1-(3).

ESI-MS Found:m/z 512[M+H]⁺

[0284]

Example 75

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[3-(spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)butyl]acetamide

The title compound was obtained by repeating Example 74, except that spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] hydrochloride which was used in Example 74-(1) was replaced with spiro[6-fluoroisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] hydrochloride.

ESI-MS Found:m/z 530[M+H]⁺

[0285]

Example 76

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-N-[2-fluoro-3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

(1) A solution of 2-(2-oxylanlylmethyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dione (112 mg) and spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine] (105 mg) in DMF (3 ml) was stirred for 18 hours at 90 °C. The reaction liquid was cooled to room temperature, to which water was added, followed by extraction with ether. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting residue was purified on silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane = 2/1) to provide 2-(2-hydroxy-3-spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin-1-yl]propyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dione (124 mg) as a colorless, amorphous compound.

(2) Using the above compound, 2-hydroxy-3-spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin-1-yl]propanamine was obtained in the manner similar to Example 1-(2).

(3) Example 74-(2) was repeated except that ethyl chlorocarbonate

used in Example 74-(2) was replaced with di-tert-butylcarbonate, to provide tert-butyl N-[2-hydroxy-3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)-propyl]carbamate.

(4) To a solution of above compound (210 mg) and pyridine (0.25 ml) in dichloromethane (5 ml), diethylaminosulfatrimethylfluoride (0.16 ml) was added dropwise under cooling with ice. After 2 hours' stirring, saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting residue was purified on silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane = 1/1) to provide tert-butyl-N-[2-fluoro-3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]carbamate (50 mg).

(5) The above compound (50 mg) was dissolved in trifluoroacetic acid (1 ml), and stirred for 30 minutes at room temperature. Condensing the reaction liquid under reduced pressure, aqueous sodium hydroxide solution was added to the condensate and extracted with chloroform. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure to provide 2-fluoro-3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl) propanamine (34 mg) as a pale yellow oily substance.

(6) Using the above compound, the title compound was obtained following Example 1-(3)

ESI-MS Found: m/z 502[M+H]⁺

[0286]

Example 77

2-(4-Chlorophenyl)-2-hydroxy-N-methyl-2-(2-thiazolyl)-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

(1) To a solution of N-methyl-3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)-1-propanamine (260 mg) in DMF (2 ml), 2-(4-chlorophenyl)-2-oxoacetic acid (244 mg), HOBt (18.5 mg), EDCI (242 mg) and sodium hydrogencarbonate (215 mg) were added and stirred for 20 hours. The reaction liquid was diluted with water, extracted with diethyl ether, washed with saturated brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The organic layer was condensed under reduced pressure, and the resulting residue was purified on silica gel column chromatography

(methanol/chloroform = 1/10) to provide
2-(4-chlorophenyl)-N-methyl-2-oxo-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H),
4'-piperidin]-1-yl) propyl]acetamide (270 mg) as a yellow, oily substance.

(2) To a solution of 2-bromothiazole (52 mg) in diethyl ether (2 ml),
1.6M n-butyl lithium solution in hexane (0.81 ml) was added at -78 °C.
After 15 minutes' stirring at the same temperature, a
solution of the above compound (80 mg) in diethyl ether (2 ml) was added,
and the temperature was raised to the ambient level. Saturated aqueous
ammonium chloride solution was added to the reaction solution and
extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with saturated
brine, dried over anhydrous sodium
sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting residue was
purified on preparative TLC (methanol/chloroform = 1/20) to provide the
title compound (34.6 mg) as a brown oily substance.

ESI-MS Found:m/z 512[M+H]⁺

[0287]

Example 78

2-(4-Chlorophenyl)-2-(6-fluoro-3-pyridyl)-2-hydroxy-N-methylN-[3-(
spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl) propyl]acetamide

Example 77 was repeated except that 2-bromothiazole which was
used in Example 77-(2) was replaced with 5-bromo-2- fluoropyridine, to
provide the title compound.

ESI-MS Found:m/z 524[M+H]⁺

[0288]

Example 79

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2-fluoro-4-pyridyl)-2-hydroxy-N-
methyl-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]-
acetamide

(1) Example 82-(1) was repeated except that methyl
2-(4-chlorophenyl)-2-oxoacetic acid which was used in Example 82-(1) was
replaced with 2-(3,4-difluorophenyl)-2-oxoacetic acid, to provide
2-(3,4-difluorophenyl)-N-methyl-2-oxo-N-[3-(spiro[isobenzofuran- 1(3H),
4'-piperidin]-1-yl) propyl]acetamide.

(2) To a solution of 2-fluoro-4-iodopyridine (64 mg) in THF (2 ml),
2M-isopropyl-magnesium chloride ether solution (0.15 ml) was added at

-40 °C. After 30 minutes' stirring, a solution of the above compound (100 mg) in THF (2 ml) was added and stirred for 30 minutes. Raising the temperature to the ambient level, saturated aqueous ammonium chloride solution was added and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and condensed under reduced pressure. The resulting residue was purified on preparative TLC (methanol/chloroform = 1/10) to provide the title compound (48 mg) as a colorless oily substance.

ESI-MS Found:m/z 526[M+H]++

[0289]

Example 80

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-(2-pyrazinyl)-2-hydroxy-N-methyl-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl) propyl]acetamide

To a solution of 2-iodopyrazine (52.0 mg, 0.253 mmol) in THF (1 ml), n-butyl magnesium chloride (2M-ether solution, 0.11 ml) was added at 0 °C and stirred for 30 minutes. Successively, a solution of 2-(3,4-difluorophenyl)-N-methyl-2-oxo-N-[3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl) propyl]acetamide (102 mg) in THF (2 ml) was added, stirred for 1.5 hours, heated to room temperature, and saturated aqueous ammonium chloride solution was added. The mixture was extracted with ethyl acetate, washed with saturated brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The organic layer was condensed under reduced pressure, and the resulting residue was purified on preparative TLC (methanol/chloroform = 1/10) to provide the title compound (25 mg).

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃,δppm):1.62-3.89(18H,m),5.07(2H,s),6.60-7.50(7H,m),8.29-8.53(2H,m),8.70(1H,s).

ESI-MS Found:m/z 509[M+H]+

[0290]

Examples 81 – 83

Example 77 was repeated except that methyl 2-(4-chlorophenyl)-2-oxoacetic acid and N-methyl-3-(spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)-1-propanamine which were used in Example 77-(1) were replaced with, respectively, 2-(3,4-difluorophenyl)-2-oxoacetic acid, and with each a starting material corresponding to the desired compound; and that 2-bromothiazole in

Example 77-(2), with 5-bromo-2-fluoropyridine, to provide the compounds of Examples 81 – 83.

[0291]

Example 81

2-(3,4-Difluorophenyl)-2-hydroxy-2-(6-fluoro-3-pyridinyl)-N-methyl-N-[3-(4-(6-fluoro-3-pyridinyl)piperidin)-1-yl]propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 517[M+H]⁺

[0292]

Example 82

2-(6-Fluoro-3-pyridinyl)-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-N-methyl-N-[3-(spiro[6-fluoro-5-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 515[M+H]⁺

[0293]

Example 83

2-(2,4-Difluorophenyl)-2-(6-fluoro-3-pyridinyl)-2-hydroxy-N-methyl-N-[3-(spiro[6-azaisobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1-yl)propyl]acetamide

ESI-MS Found:m/z 527[M+H]⁺

[0294]

Hereinafter structures of those compounds of Examples are shown in Tables 1 – 4.

[0295]

Table 1

ex	structure	ex	structure
1		14	
2		15	
3		16	
4		17	
5		18	
6		19	
7		20	
8		21	
9		22	
10		23	
11		24	
12		25	
13		26	

Table 2

ex	structure	ex	structure
27		40	
28		41	
29		42	
30		43	
31		44	
32		45	
33		46	
34		47	
35		48	
36		49	
37		50	
38		51	
39		52	

[0297]

Table 3

ex	structure	ex	structure
53		66	
54		67	
55		68	
56		69	
57		70	
58		71	
59		72	
60		73	
61		74	
62		75	
63		76	
64		77	
65		78	

[0298]

Table 4

ex	structure	ex	structure
79		82	
80		83	
81			

[0299]

Medical utility of compounds of the present invention is verified, for example, by the following pharmacological test examples.

[0300]

(MCH binding inhibition test)

A human MCH-1R encoding cDNA sequence [FEBS Letters, VOL. 398, p.253 (1996); Biochimica et Biophysica Acta, Vol. 1401, p.216 (1998)] was cloned to plasmid vector pEF/mic/cyto (Invitrogen Corporation). The obtained expression vector was transfected to a host cell CHO-K1 (American Type Culture Collection) using lipofectamine plus reagent (Life Technology Inc.) to provide MCH-1R expression cells.

[0301]

Membrane samples prepared from the MCH-1R expression cells were incubated with each test compound and 50 pM of [¹²⁵I]MCH (NEN Co.), in an assay buffer (50mM Tris buffer comprising 10mM magnesium chloride, 2mM ethylenediamine tetraacetate, 0.01% bacitracin and 0.2% bovine serum albumin; pH 7.4) at 25°C for an hour, followed by filtration through Glass Filter GF/C (Wattman Co.). After washing the glass filter with 50mM Tris buffer (pH7.4) comprising 10mM magnesium chloride, 2mM ethylenediamine tetraacetate and 0.04% Tween-20, radiative activity on the glass filter was measured. Non-specific binding was measured in the presence of 1μM human MCH and 50% inhibition concentration (IC₅₀ value) of each test compound to specific [¹²⁵I] MCH binding was determined. The results were as shown in Table 5.

[0302]

TABLE 5

Test Compound	IC ₅₀ (nM)
Example 6	5.0
Example 12	1.0
Example 18	1.9
Example 28	1.9
Example 33	1.4
Example 43	0.2
Example 48	6.5
Example 55	2.5
Example 62	1.0
Example 83	1.7

[0303]

As above, compounds of the present invention potently inhibited binding of MCH to MCH-1R and acted as MCH-1R antagonist.

[0304]

Industrial Utilizablity

The compounds of the present invention exhibit MCH-1R antagonistic action and are useful as preventing or treating agents of metabolic disorders represented by obesity, diabetes, hormone disorder, hyperlipidemia, gout, fatty liver, hepatitis and cirrhosis; cardiovascular disorders, represented by stenocardia, acute or congestive heart failure, myocardial infarction, coronary atherosclerosis, hypertension, renal diseases and electrolyte abnormality; central nervous system or peripheral nervous system disorders represented by bulimia, emotional disturbance, depression, anxiety, epilepsy, delirium, dementia, schizophrenia, attention-deficit hyperactivity disorder, memory impairment, sleep disorders, cognitive failure, dyskinesia, paresthesias, smell disorders, morphine tolerance, drug dependence and alcoholism; reproductive disorders represented by infertility, preterm labor and sexual dysfunction; digestive disorders; respiratory disorders; cancer or pigmentation.

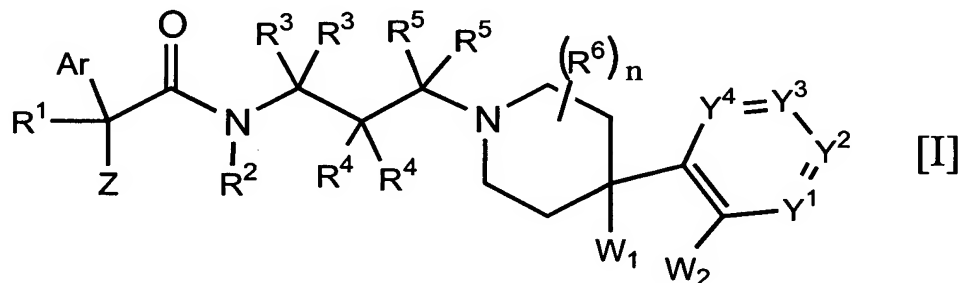
[Designation of Document] Abstract

[Abstract]

[Problem] To Provide the compounds having a melanin-concentrating hormone receptor antagonistic activity and are useful as drugs for central diseases, circulatory diseases, or metabolic diseases.

[Means for Solution]

An antagonist to melanin-concentrating hormone receptor which comprises as the active ingredient a piperidine derivative represented by the following general formula [I]:



[wherein R^1 is hydrogen, hydroxyl, lower alkyl, or the like; R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 each stands for hydrogen, halogen, or the like; W^1 and W^2 each independently stands for $-O-$, $-CH_2-$, or the like; Y^1, Y^2, Y^3 and Y^4 stand for $-CH-$, $-CF-$, $-N-$, or the like; Z stands for lower alkyl, an aliphatic heterocyclic group, or the like; Ar is a mono- or bi-cyclic aliphatic heterocycle or an aromatic heterocycle; and n is an integer of 1 to 8].